Université d'Alger1. Faculté de Médecine. Département de Médecine

Année 2022-2023

Module de Néphrologie

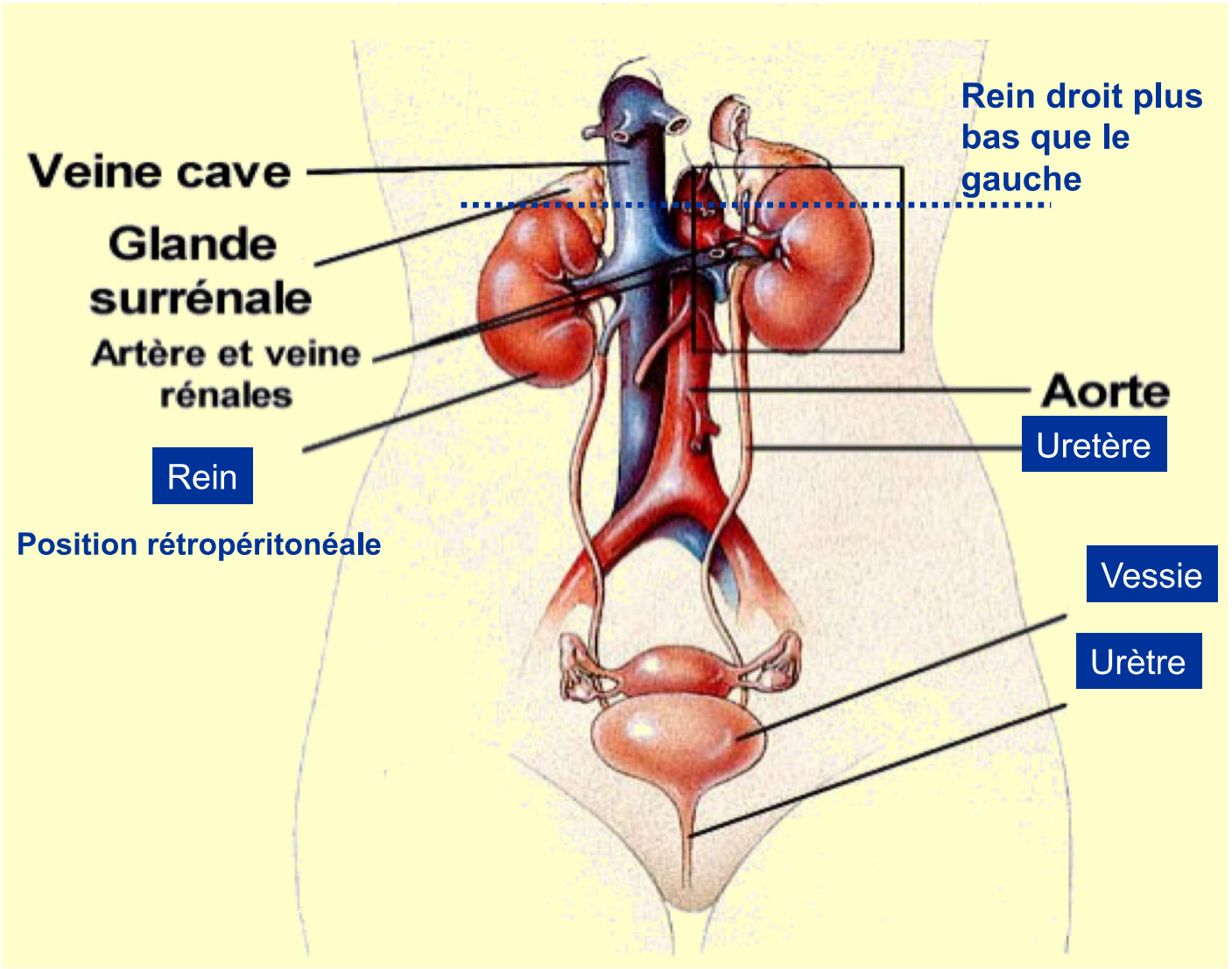
Pr. M. SAIDANI

Service de néphrologie, dialyse et transplantation rénale, CHU de Beni Messous

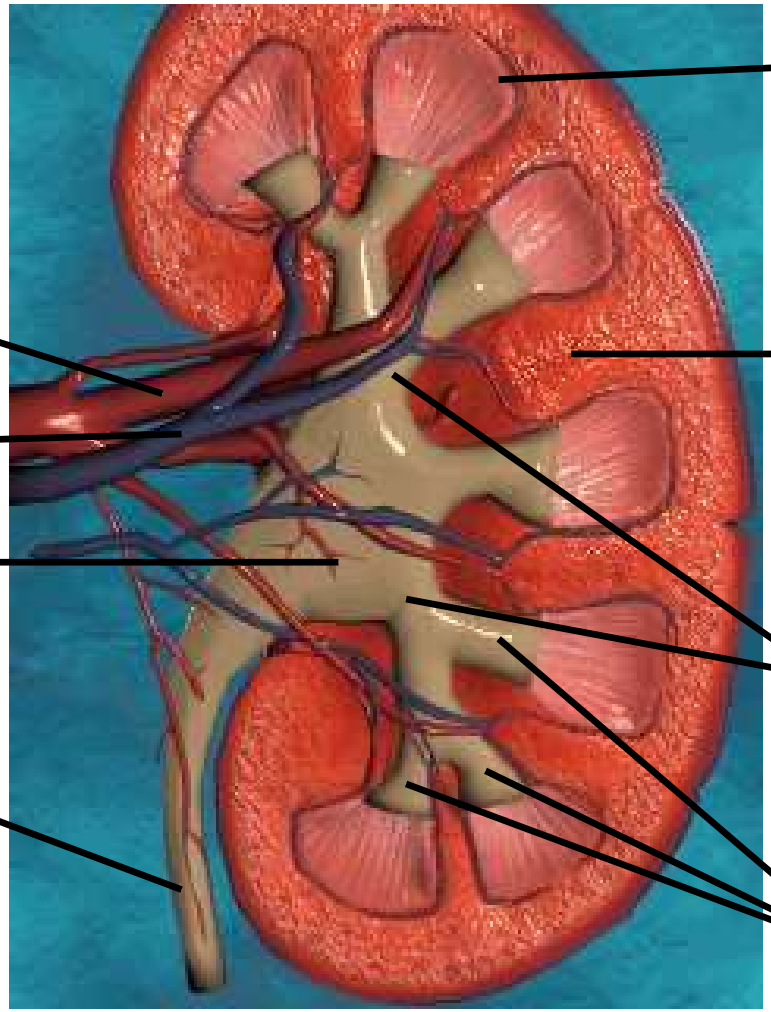
- Rappels Anatomo-Physiologiques Rénal
- les glomérulonéphrites Primitives et Secondaires

Rappel anatomique

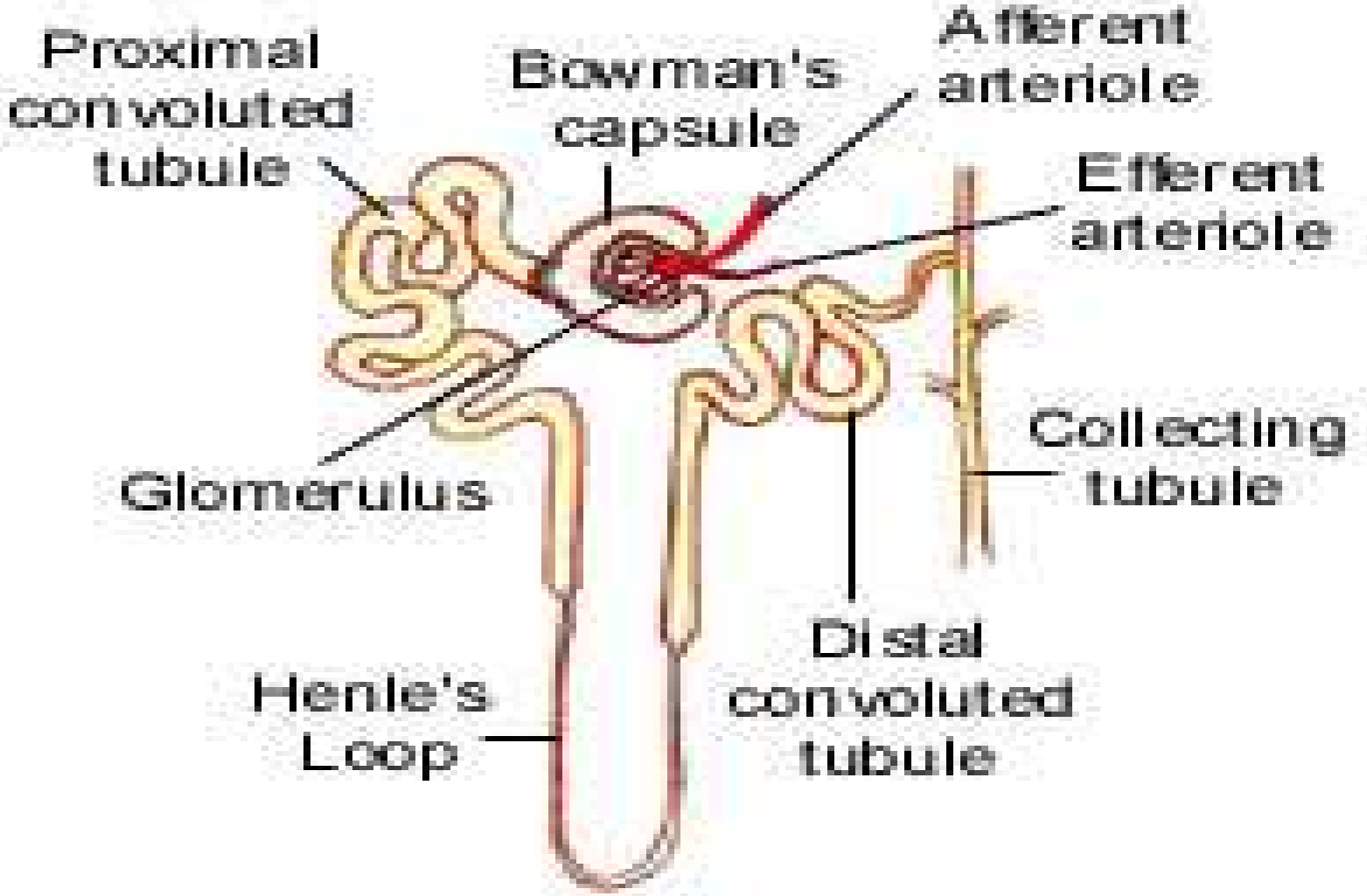
Rein normal


Veine cave
Glande surrénale
Artère et veine rénales
Rein
Position rétropéritonéale
Rein droit plus bas que le gauche
Aorte
Uretère
Vessie
Urètre

Anatomie du rein: coupe sagittale

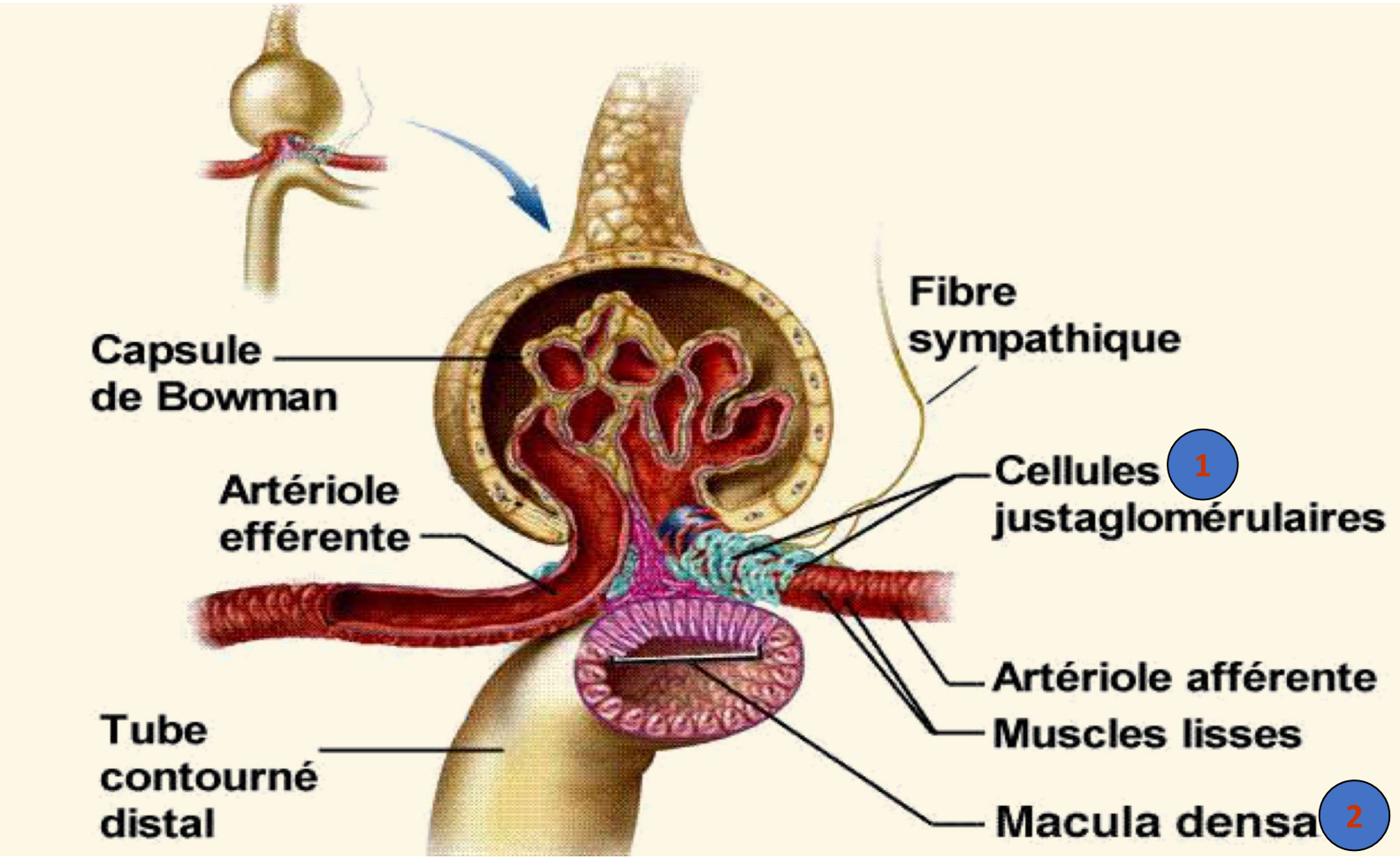


The Nephron


Proximal convoluted tubule
Bowman's capsule
Afferent arteriole
Efferent arteriole
Glomerulus
Collecting tubule
Distal convoluted tubule
Henle's Loop

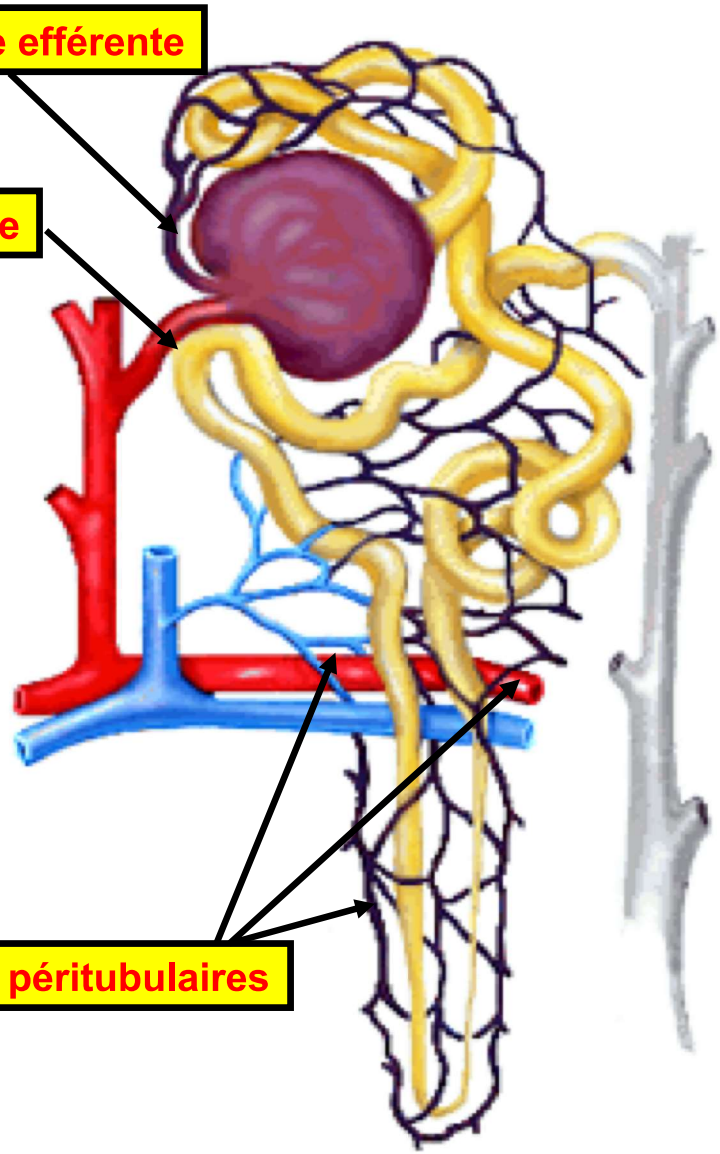
L'appareil juxta-glomérulaire

Rôle: 1 mécanorécepteur 2 osmorécepteur

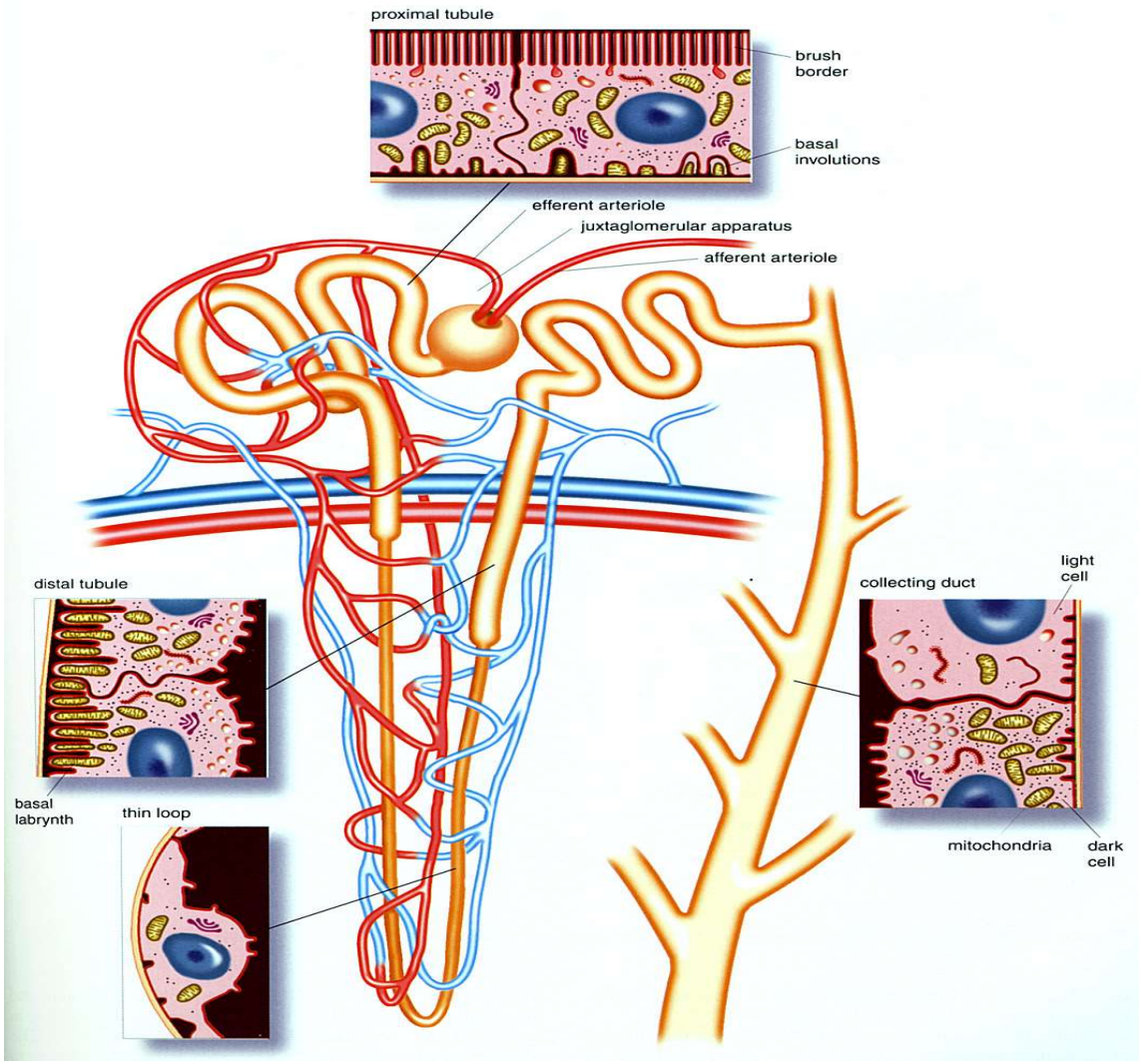


Vascularisation rénale

Circulation rénale = 25% du débit cardiaque au repos (~1,2L sang à la minute)



Fonctions tubulaires et consommation d'oxygène



Rappels anatomo-physiologique du glomérule

- Le glomérule constitue par sa barrière glomérulaire le lieu de production d'une large quantité d'ultrafiltrat plasmatique sans les cellules ni les grosses protéines du sang, mais riche en sels et déches métaboliques.

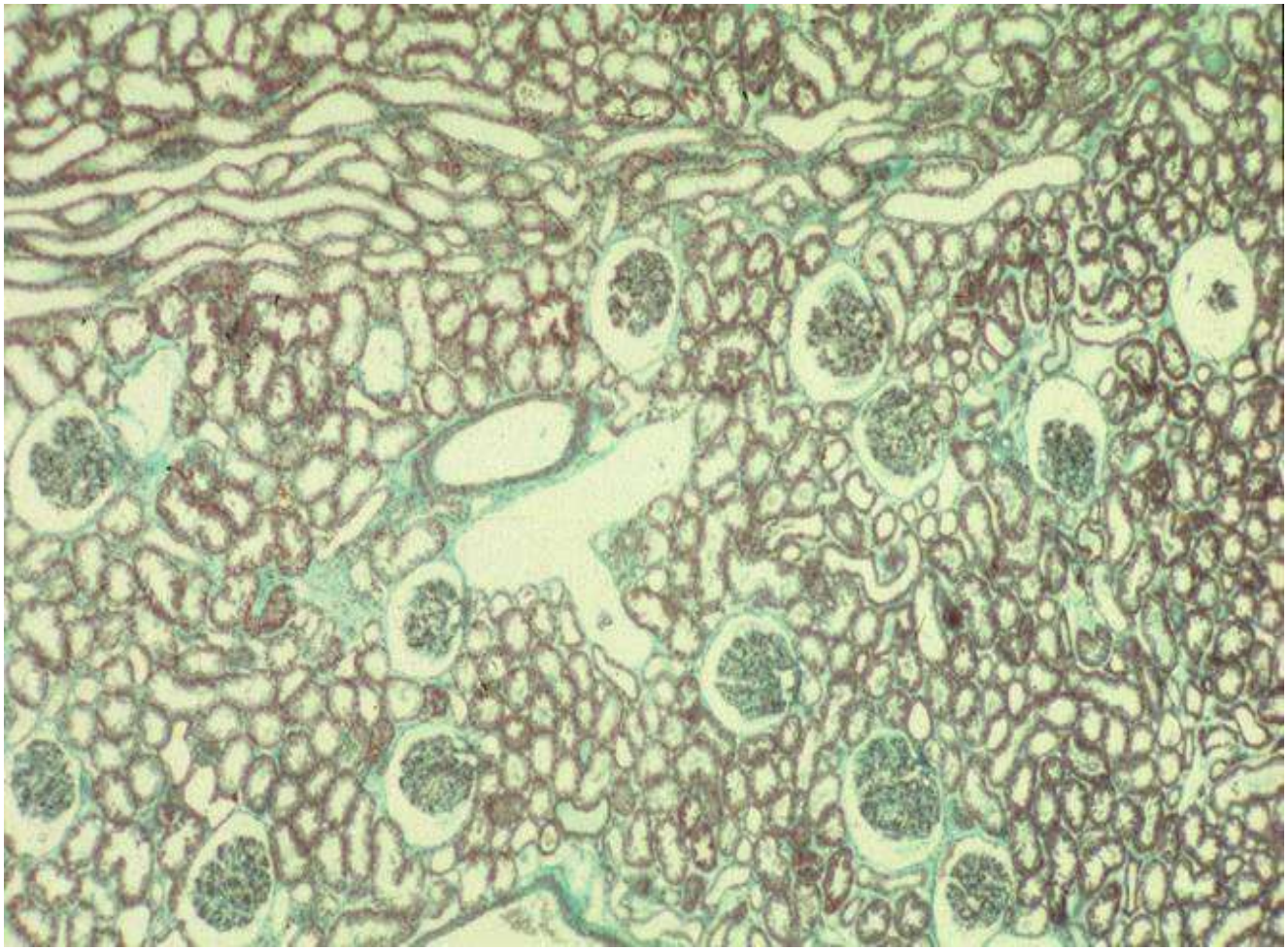
- 180 litre d'ultrafiltrat plasmatique (120ml/mn) est produite par jour, le tubule réabsorbe l'essentiel de ce liquide, seul 1.5 L d'urine est éliminé par jour.

- L'essentiel des constituants du glomérule étant :

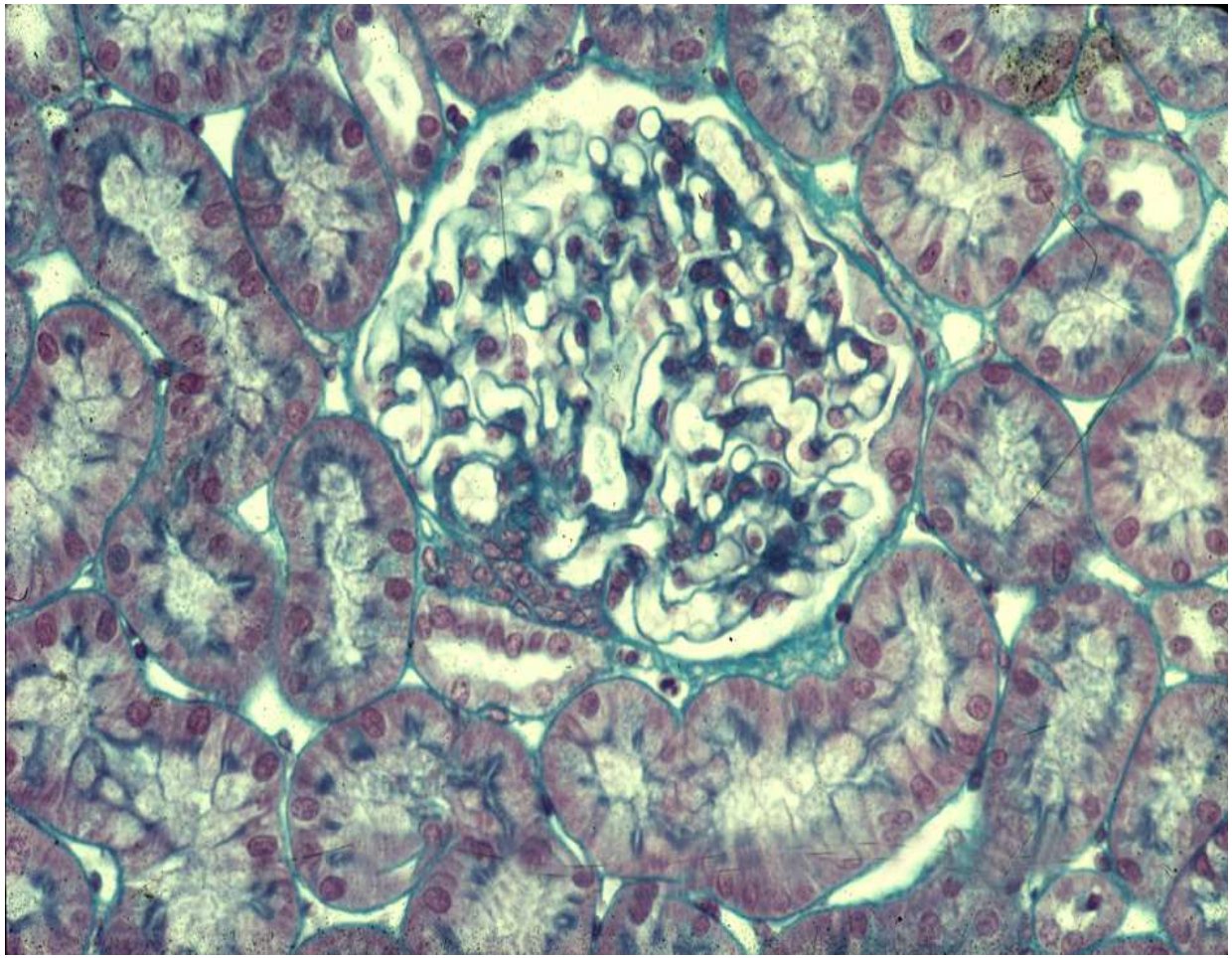
  - le Mésangium

  - le barrière capillaire glomérulaire: Cellule endothéliale, Membrane basale glomérulaire, Cellule épithéliale.

Parenchyme rénal normal: combien de glomérule?

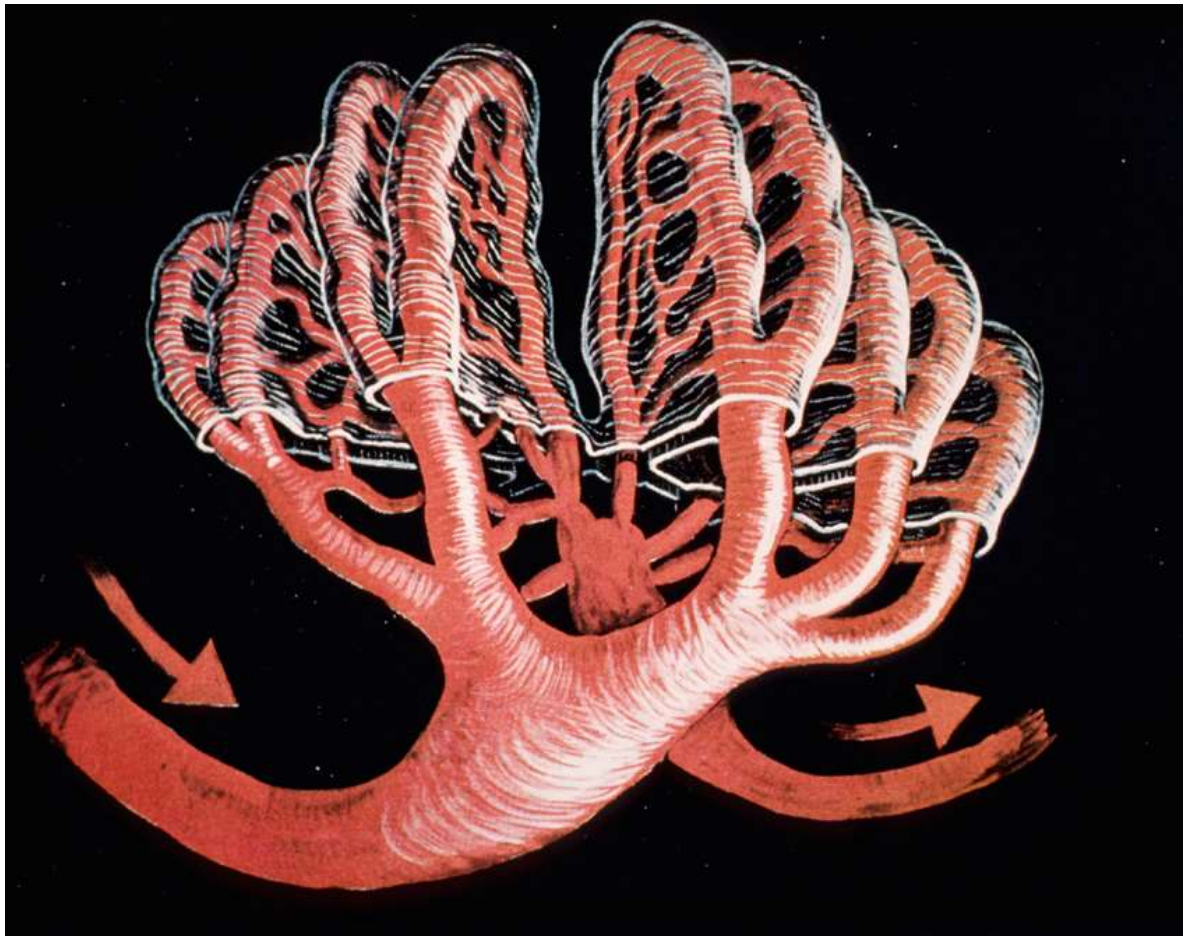


Glomérule entouré de sections tubulaires en microscopie optique

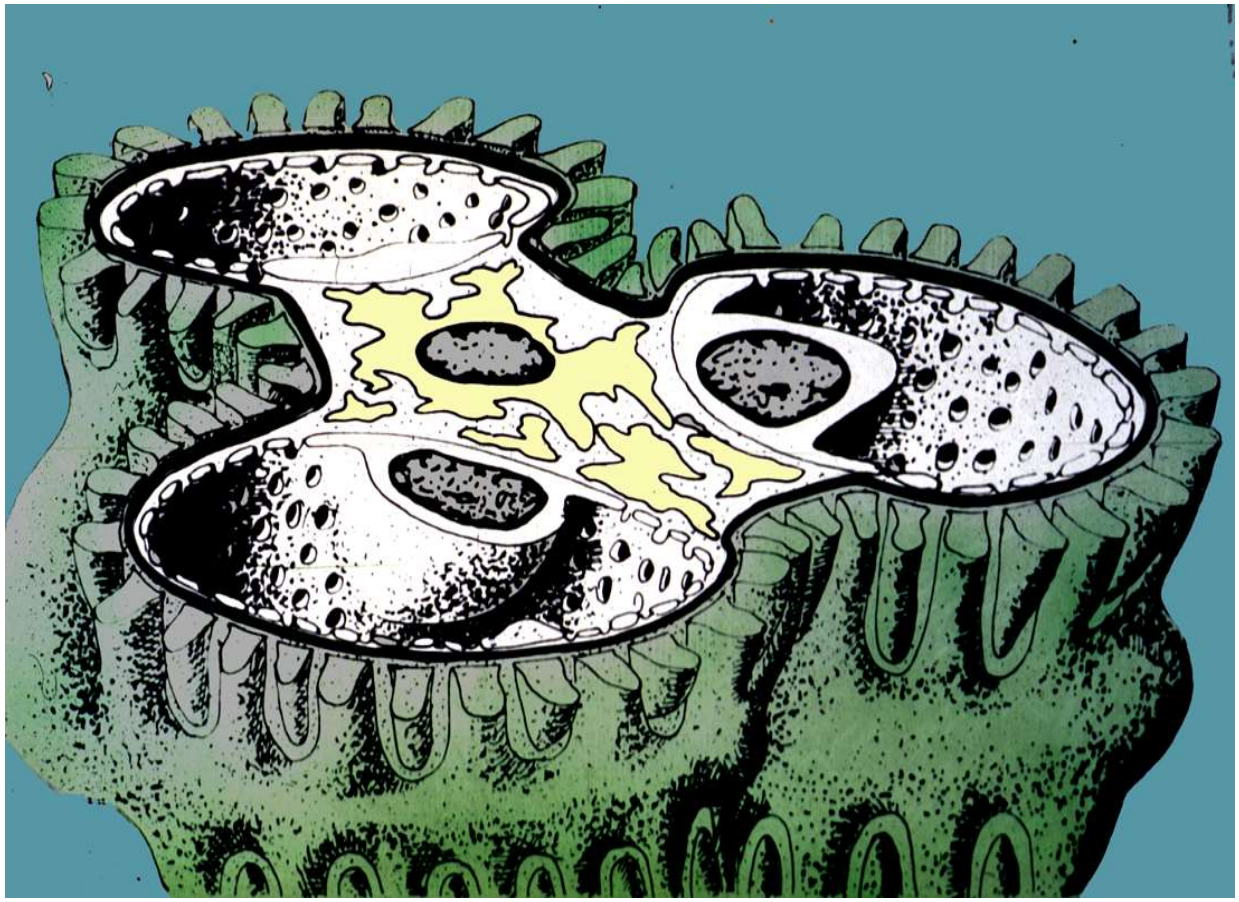


Le glomérule en D

Capillaire glomérulaire entre Artère afférente et Artère efférente

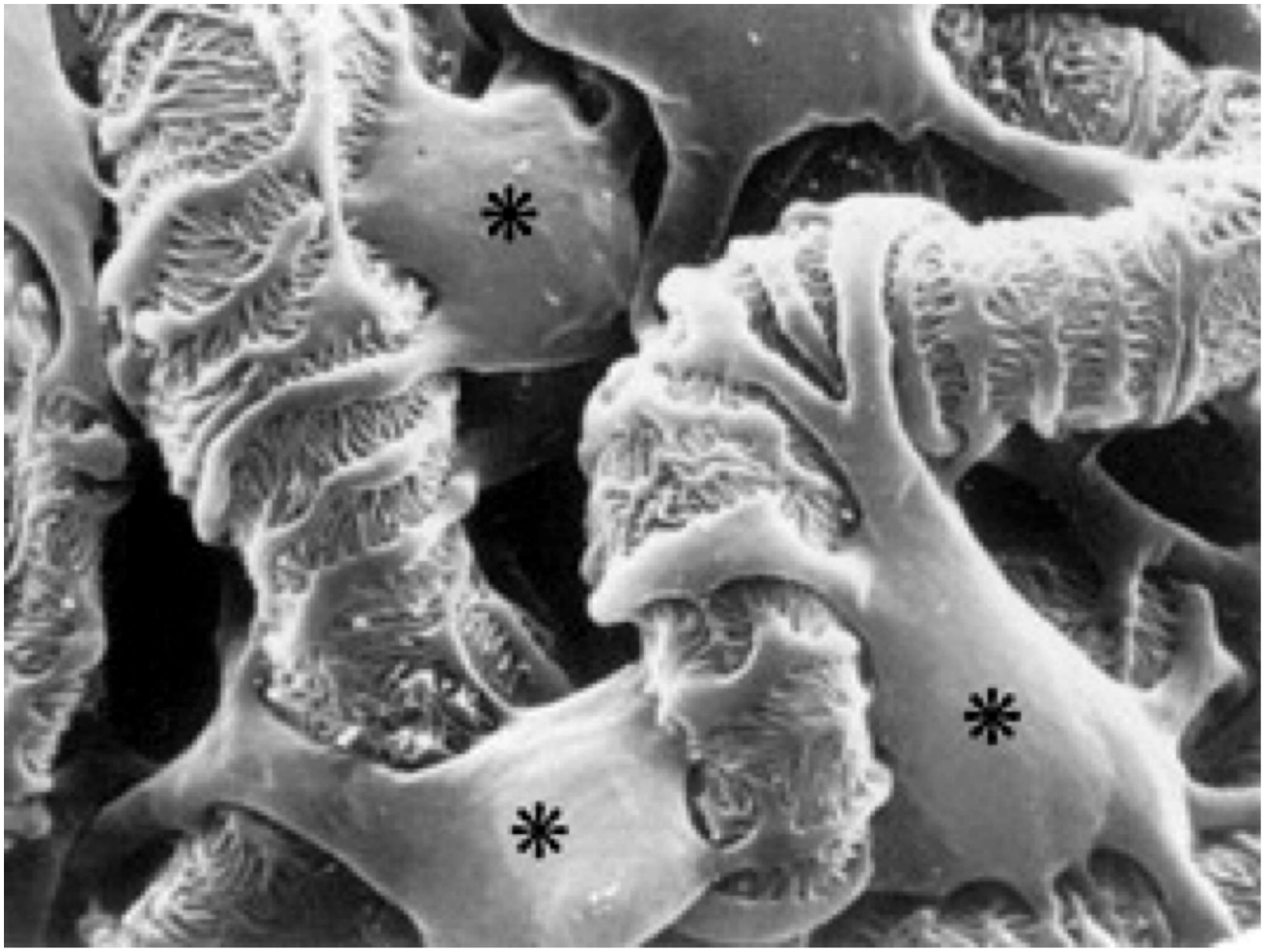


Un axe mésangial

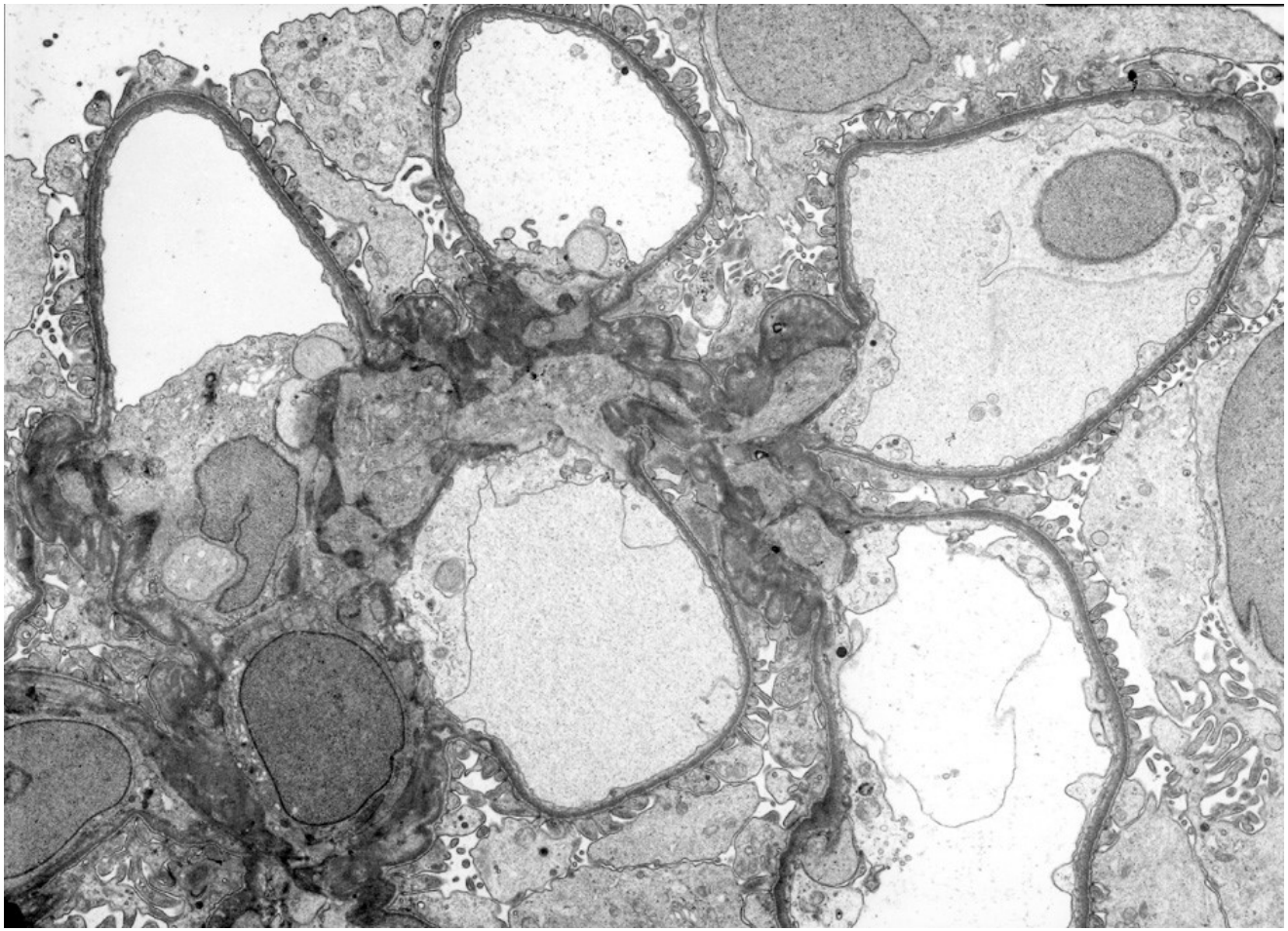


La barrière de filtration glomérulaire

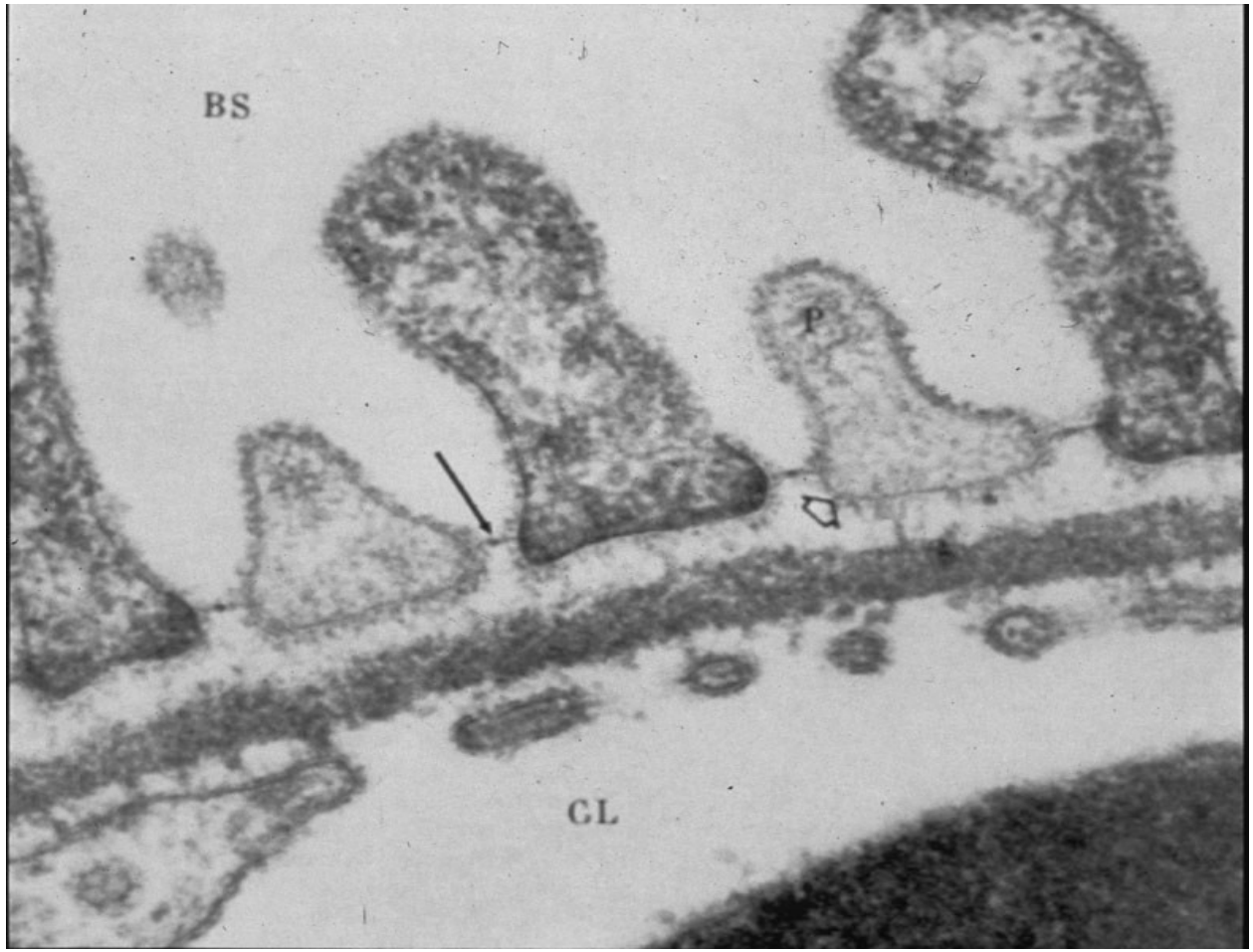
Le podocyte en microscopie électronique

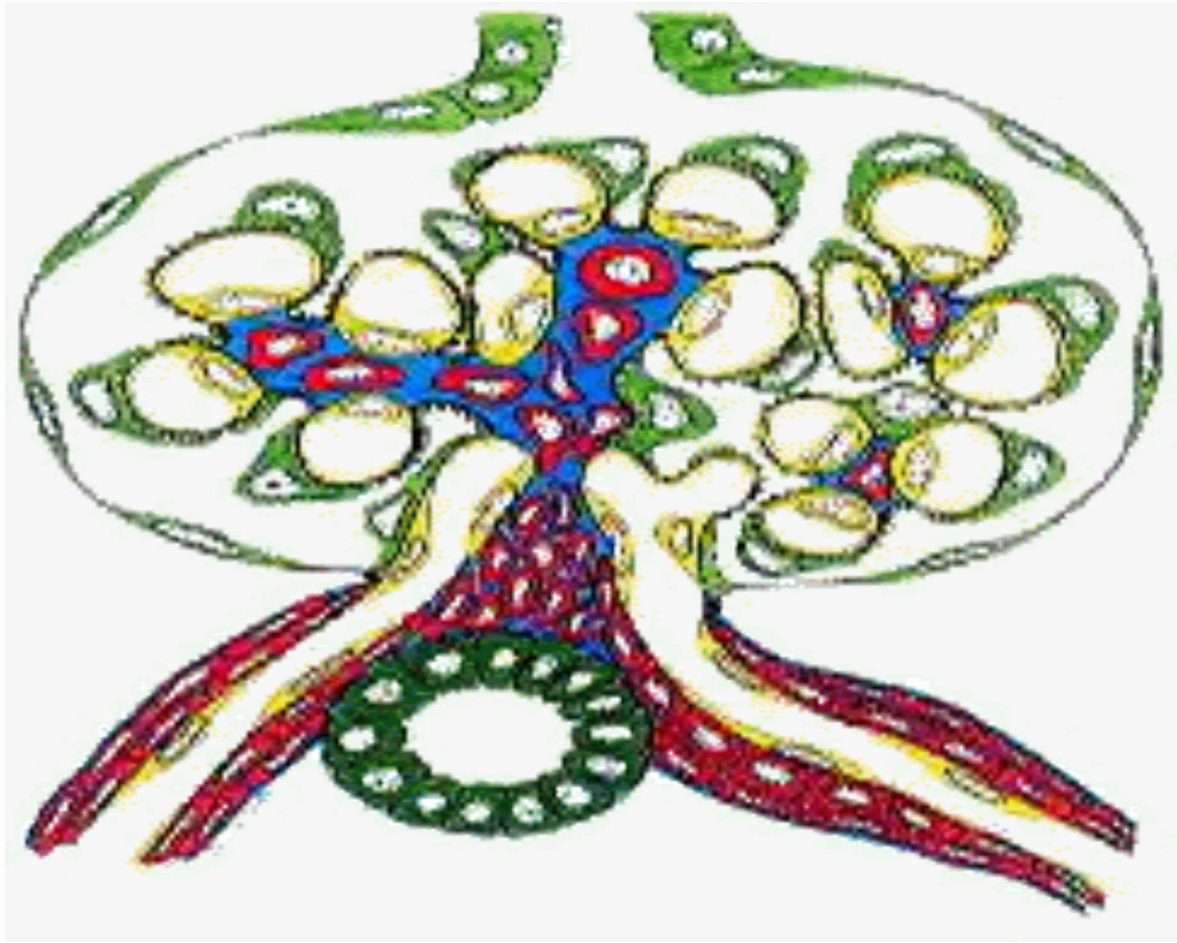


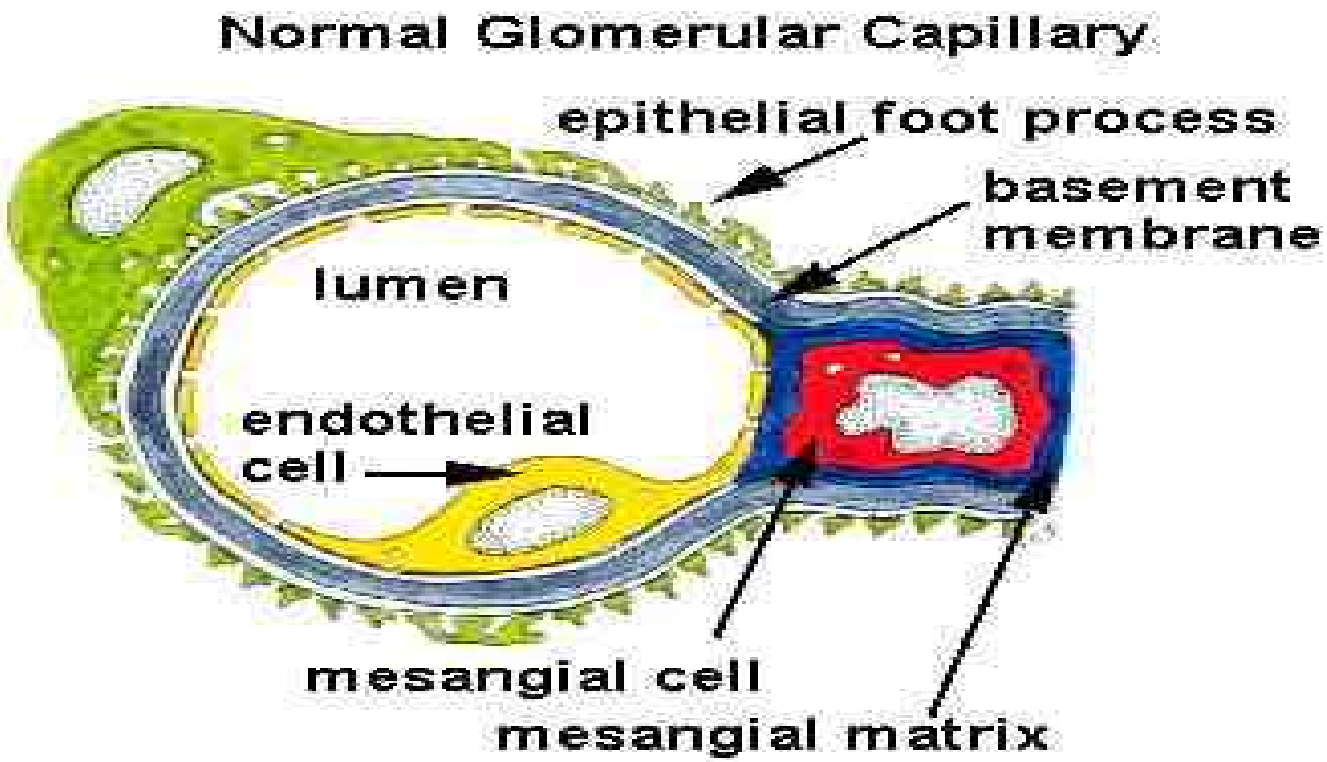
La barrière de filtration glomérulaire en microscopie électronique



Ultrastructure de la barrière de filtration glomérulaire






Normal Glomerular Capillary
epithelial foot process
basement membrane
lumen
endothelial cell
mesangial cell
mesangial matrix

Les fonctions rénales

Les reins normaux remplissent une triple fonction :

1. **Excrétion des déchets azotés**
2. **Maintien de l'équilibre du milieu intérieur**
3. **Fonctions endocrines** (= sécrétion d'hormones) : érythropoïétine, rénine et vitamine D

+ Rôle primordial dans la régulation de la PA

Les fonctions rénales

- Fonctions exocrines= liberté métabolique

1. Excrétion des déchets azotés
2. Maintien de l'équilibre du milieu intérieur

- Fonctions endocrines

1. Synthèse d'érythropoïétine
2. Synthèse de rénine
3. Synthèse d'endothéline
4. Synthèse de prostaglandines
5. Activation de la vitamine D

rôle primordial dans la régulation de la pression artérielle

1. Fonction d'épuration:

- **Déchets du métabolisme**
- **Médicaments**

2. Contrôle des électrolytes:

- Sodium
- Potassium
- Calcium
- Phosphore
- Magnésium
- Chlore
  - En adaptant les pertes aux apports.

3. Équilibre acido-basique:

- Corriger l'acidose métabolique résultant de l'accumulation d'acides organiques:
  - Production journalière de 1 mEq de H+/kg/j d'acides non volatiles (sulfates, phosphates…)
  - Régénération des bicarbonates utilisés pour tamponner les acides.

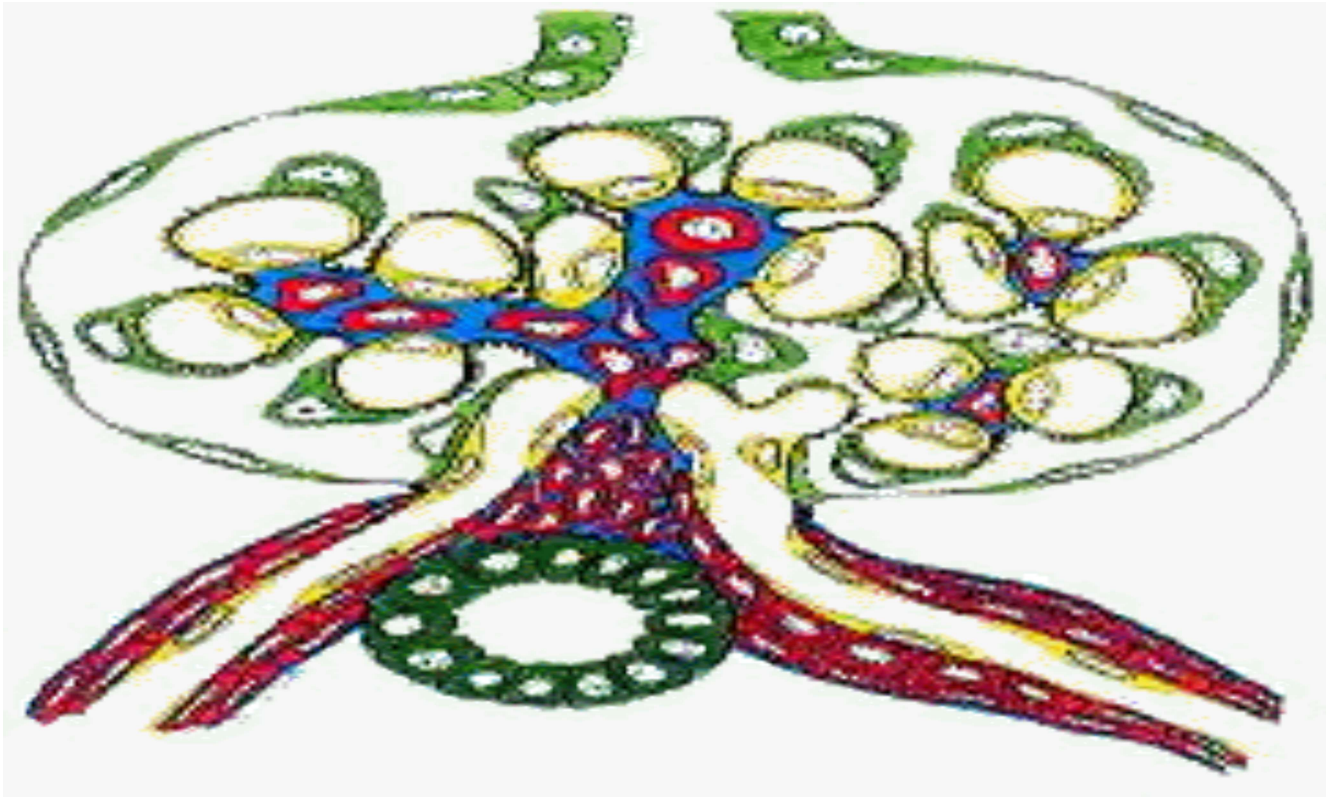
4. Contrôle de la volémie:

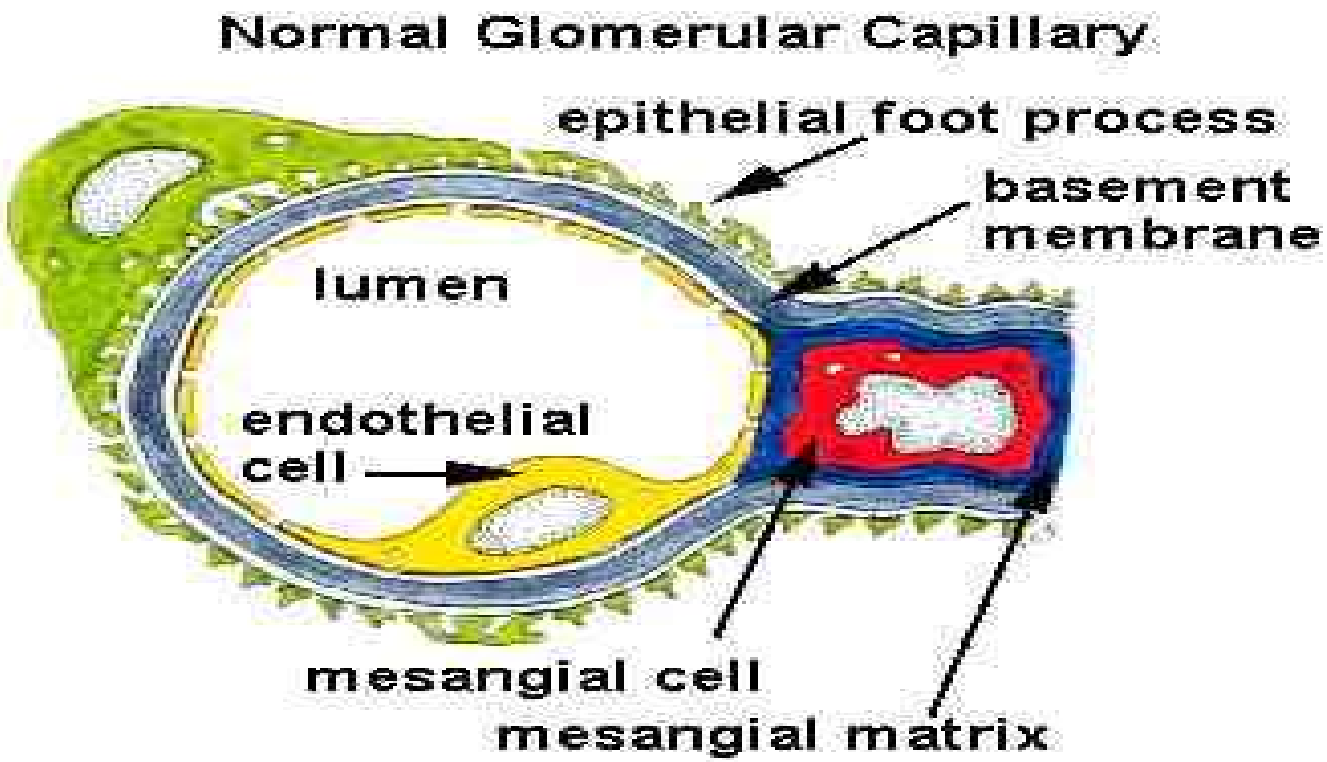
- **Ajustement de la diurèse aux apports et aux pertes extra-rénales**
  - **ADH**
  - **Rétention hydro-sodée**

5. Contrôle de la TA

- Par le contrôle de la volémie
- Par le système rénine - AT – aldostérone
  - Reprise du Na
  - Vasoconstriction
  - Modulation de la soif

Les Néphropathies Glomérulaires: *Glomérulopathies*




Normal Glomerular Capillary
epithelial foot process
basement membrane
lumen
endothelial cell
mesangial cell
mesangial matrix

Signes d'atteintes glomérulaires

- **Signes cliniques:**
  - Les œdèmes : blancs, mous, prenant le godet
  - Une hypertension artérielle

- **Biologiques:**
  - Une Protéinurie +++
  - Une hématurie
  - Une altération de la fonction rénale

La protéinurie

- **Origine:**
  - **Glomérulaire**, faite de plus de 50 % d'albumine
  - **Tubulaire**, faite de protéines de faible poids moléculaire, telles que la bêta-2-microglobuline
  - **de surcharge**, due à la présence d'une protéine sanguine en excès, de faible poids moléculaire et donc librement filtrée mais dont l'excès dépasse les capacités de réabsorption tubulaire

- Notion de **selectivité** de la PU Glomérulaire:
  - **sélective**: composée de plus de 85 % d'albumine,
  - **non sélective** : composée de 50 à 85 % d'albumine et de protéines de poids moléculaire plus élevé que l'albumine

L'Hématurie est l'origine rénale

- Association d'une protéinurie: exception Hm macroscopique (PU = 0.6 g/l)
- cylindres hématiques
- Acanthocytes
- plus de 80 % de globules rouges dysmorphiques

- Témoin de lésions cellulaires prolifératives dans les glomérules

Les grands syndromes glomérulaires

- Syndrome glomérulaire
  - Protéinurie sans syndrome néphrotique
  - Hématurie
  - +/_ HTA, +/_ IR

- Syndrome néphrotique
  - Albuminurie > 3 g/j
  - Albuminémie < 30 g/l, Protidémie < 60 g/l
  - Pureté:
    - SN impur: si présence un ou plusieurs signes
      - Hématurie
      - Hypertension artérielle
      - Insuffisance rénale organique
      - Non sélectivité de la protéinurie

Les grands syndromes glomérulaires

- Syndrome néphritique aigu (GNA): apparition brutale
  - Œdèmes
  - hypertension artérielle
  - Oligurie
  - Protéinurie
  - hématurie
  - +/_ insuffisance rénale

- Syndrome de glomérulopathie rapidement progressif (GNRP)
  - Syndrome néphritique
  - Insuffisance rénale d'aggravation rapide
  - +/_ HTA

étiologies de l'atteinte rénale

- **Les agressions**:
  - Immunologiques.
  - Métaboliques
  - Hémodynamiques.
  - Toxiques.
  - Héréditaires

- **Les conséquences**:
  - Protéinurie
  - Hématurie
  - HTA
  - Insuffisance Rénale

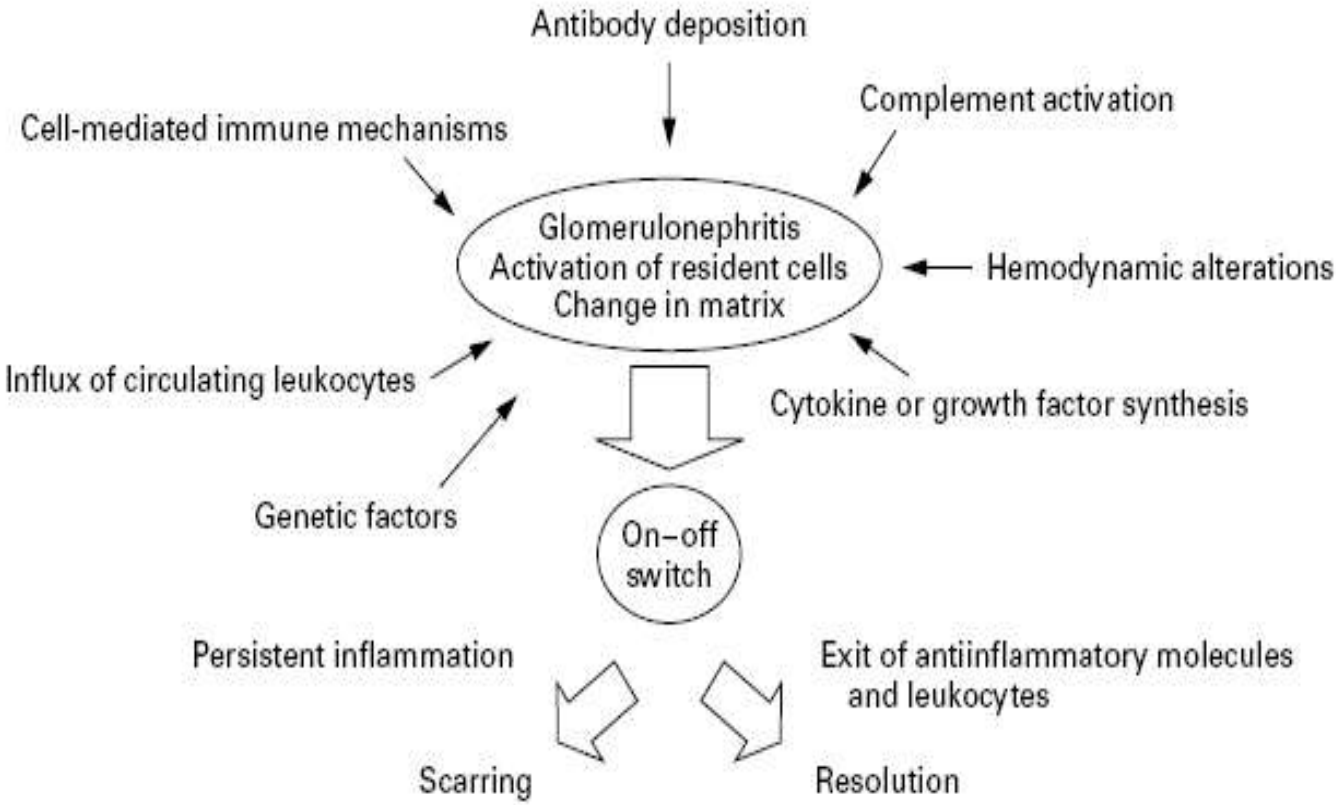


Figure 1. Mechanisms of Glomerulonephritis.

A number of pathogenetic processes have been implicated in the induction, resolution, and progression of glomerular inflammation. Antibody deposition has been the most thoroughly studied of these processes, but other mechanisms of tissue injury clearly cause glomerular injury. The mechanisms that control whether there is progression to scarring or resolution with maintenance of glomerular function (the "on–off switch") remain unclear. The elucidation of these regulatory processes may lead to more specific and efficacious therapy.

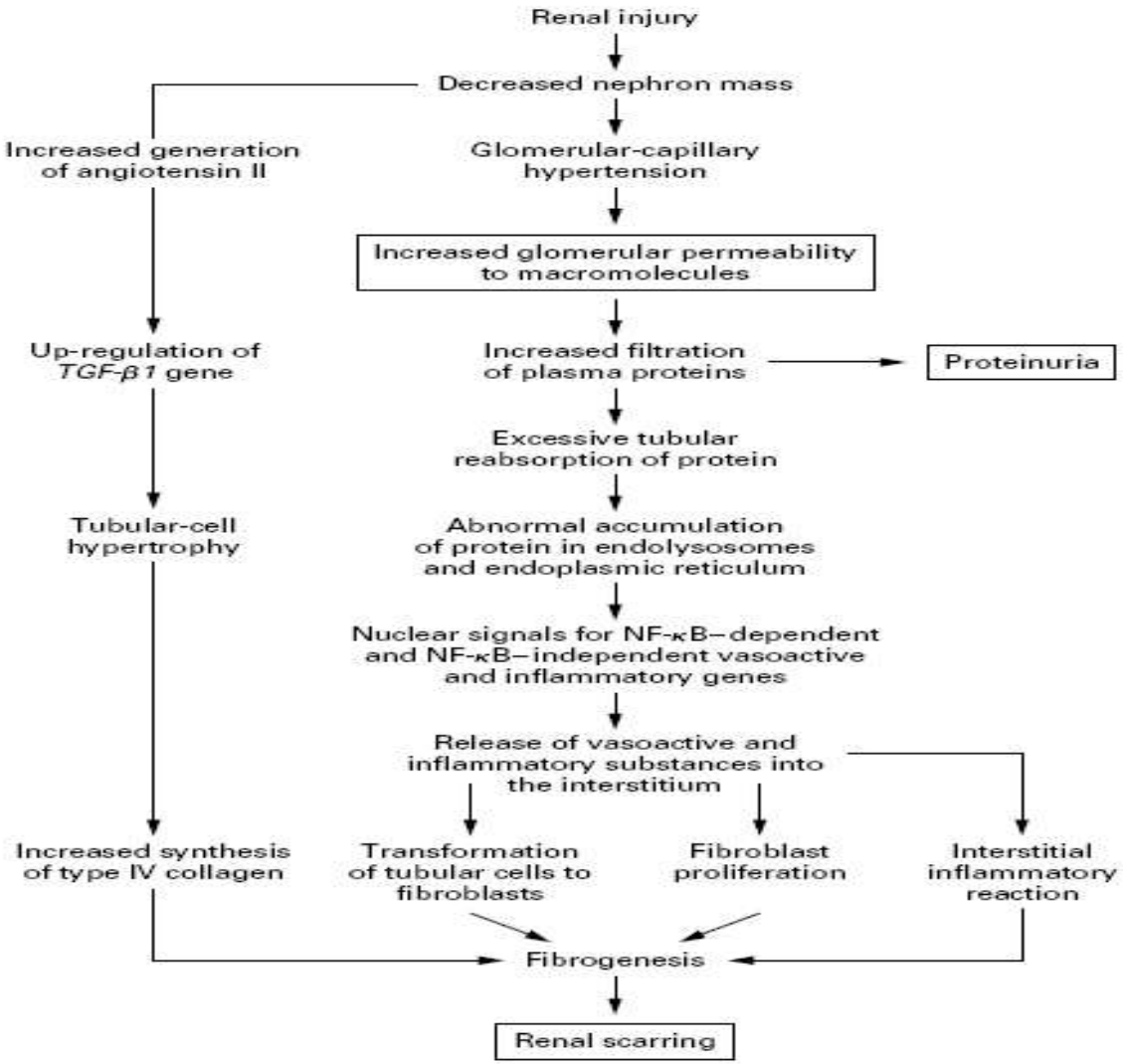


Figure 1. Effect of Increased Glomerular Permeability to Proteins on Progressive Renal Injury.

Biopsie Rénale
&
lésions histologiques élémentaires

Indications de la biopsie rénale

- Néphropathies glomérulaires
  - Syndrome Néphrotique de l'adulte ou cortico-résistant de l'enfant.
  - « GNA » si persistance des symptômes
  - Signes glomérulaires au cours d'une maladie systémique
- Insuffisance rénale aigüe: Glomérulo-Néphrite Rapidement Progressive
- Néphropathie tubulo-intersitielle chronique
- Insuffisance rénale chronique non expliquée

- Pas d'indication sauf exception :
  - Uropathies malformatives
  - Hypoplasie-dysplasie
  - Maladies kystiques

Modalités de la pratique de la BR

- Technique de la PBR:
  - Obtenir le consentement du patient après une information éclairée
  - Décubitus ventral, après repérage ou au mieux écho-guidage
  - De préférence le rein gauche, ponction du pôle inférieur
  - S'assurer de l'absence d'anomalie d'hémostase
  - S'assurer du bon contrôle de la PA

Respect des contre-indications

Tableau 4 Contre-indications à la biopsie rénale percutanée.

Absolues
Absence de consentement
Impossibilité de coopérer pendant la procédure
Relatives
Troubles de l'hémostase
Rein unique
Maladie rénale chronique évoluée avec des petits reins bilatéraux
HTA sévère
Reins en « fer à cheval » ou d'anatomie imprévisible

HTA : hypertension artérielle.

Reins kystiques

Tests d'hémostase

- Consensuels: TP, TCA, Plaquettes
- Controversés:
  - Temps de saignement: 48/86 (56%)
  - PFA 100: 10/86(12%)

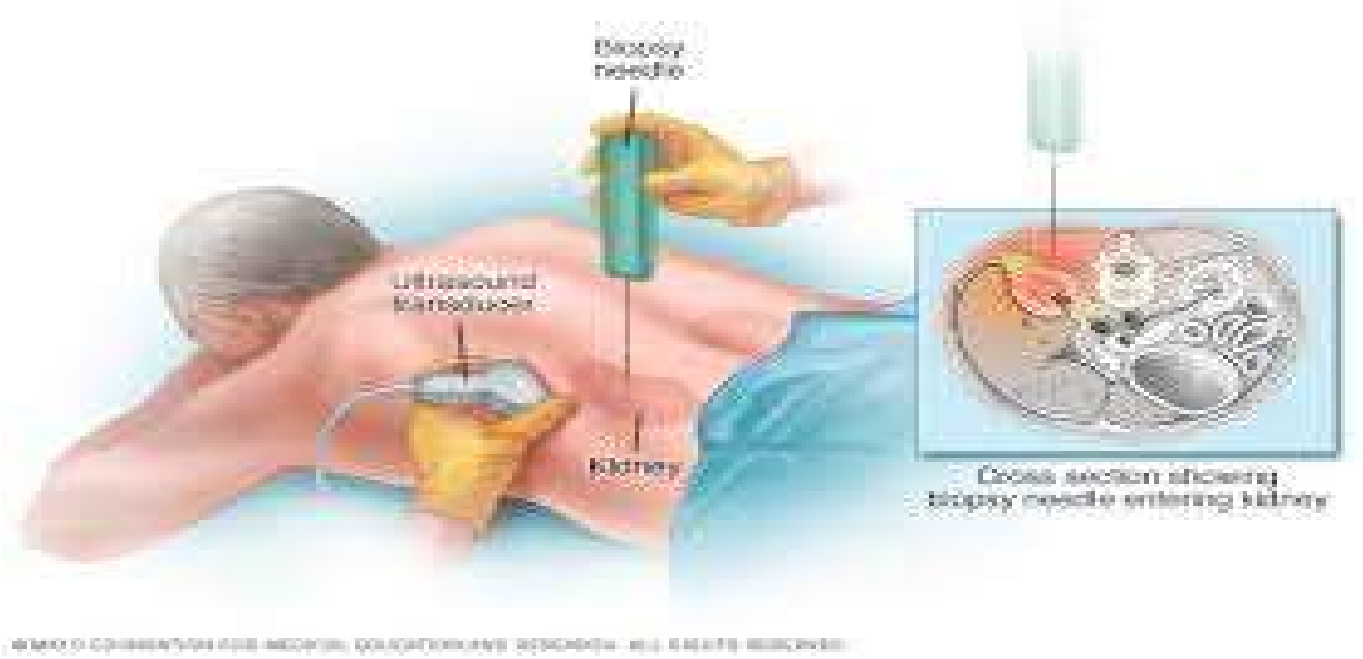
Temps de saignement:

- Utilisation en préopératoire non recommandée par les sociétés savantes américaines
- Inadéquat pour dépister la prise d'anticoagulants
- Mauvaise valeur prédictive de complications
- Abandonné « sans conséquence » pour certains centres

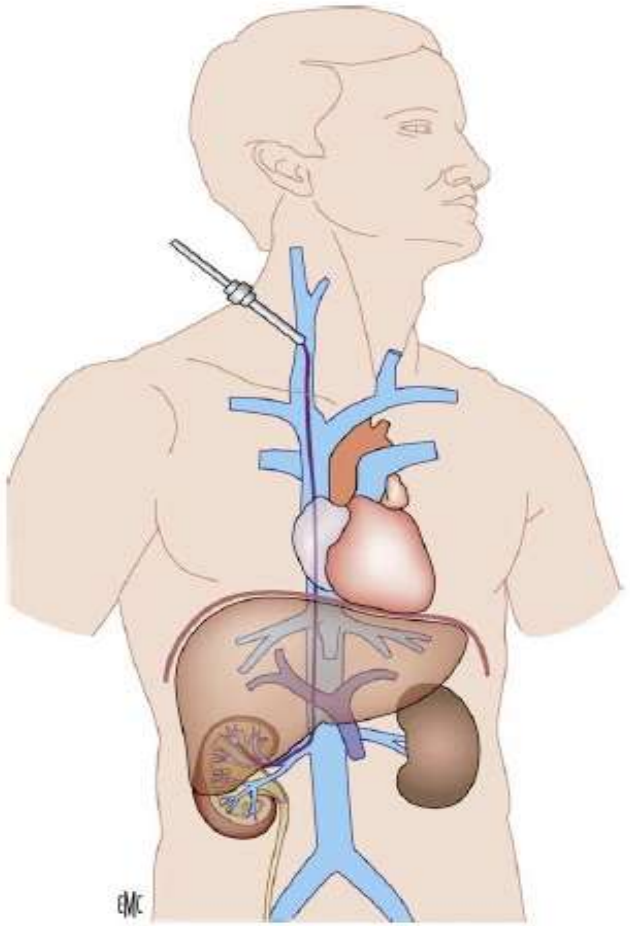
peterson, arch surg, 1998

Manno, Kidney Int, 2004

Echo-guidage: le gold standard



Biopsie transjugulaire: situations particulières



Étude de l’anatomie pathologique « anapath »

- Procédures
- résultats

Impératifs techniques
Techniques d'examens

indispensables → microscopie optique

indispensables → immunofluorescence

Dans certains cas → microscopie électronique

Impératifs techniques
La Fixation

Exigence supérieure à la moyenne des autres tissus

Fixateurs:

- Bouin alcoolique (Dubosc brazil): abandonné
- AFA: (alcool, formol, acide acétique)

  inconvénients: - éosinophiles non vus

  - risque de sur-fixation +++
- Formol: affinité tinctoriale faible TM

  argentation: bons résultats

Impératifs techniques
La Coloration / Taille du prélèvement

Colorations:

- HES
- Trichrome de Masson
- Argentation de Jones
- PAS
- Rouge Congo

Nbre glomérules exigés

- Général: 8 à 10
- GEM: 1
- HSF: 20 à 25, CM
- TR: 7

Taille du prélèvement: 16G, 1 à 2cm

Identification des espaces à étudier

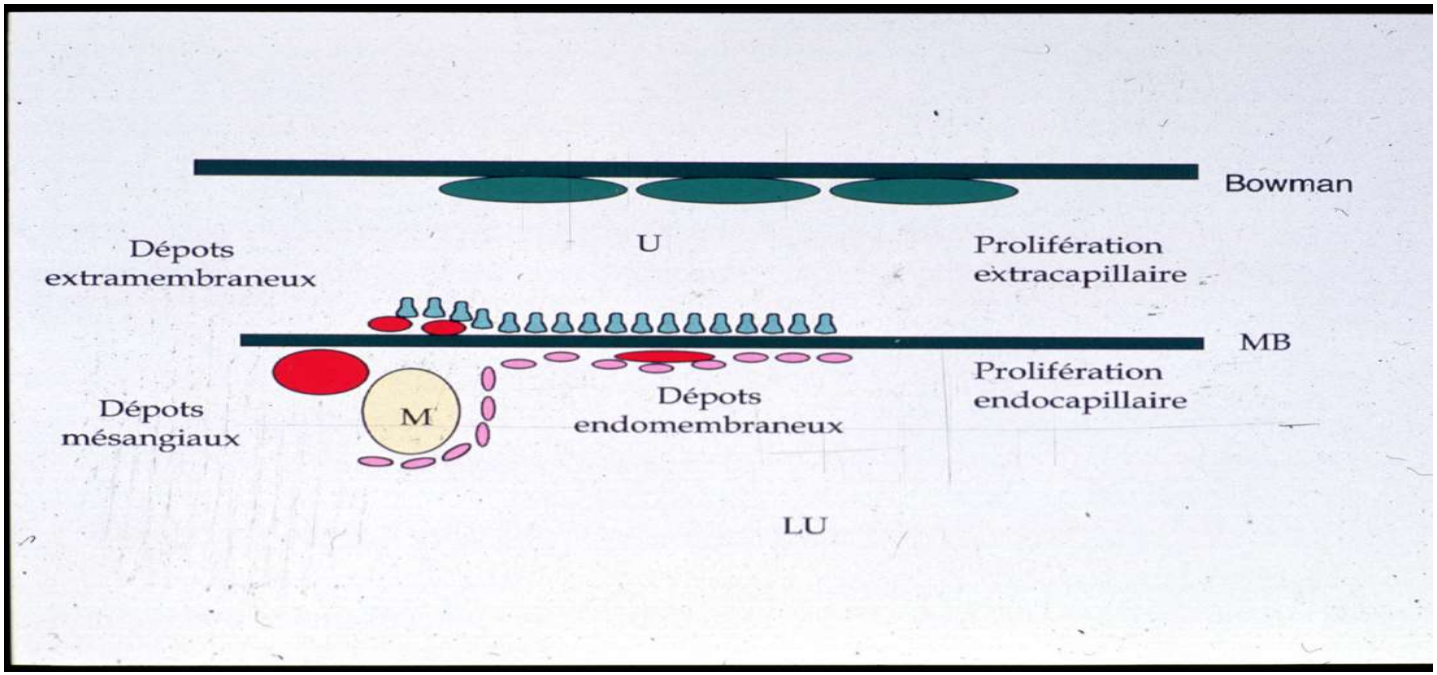
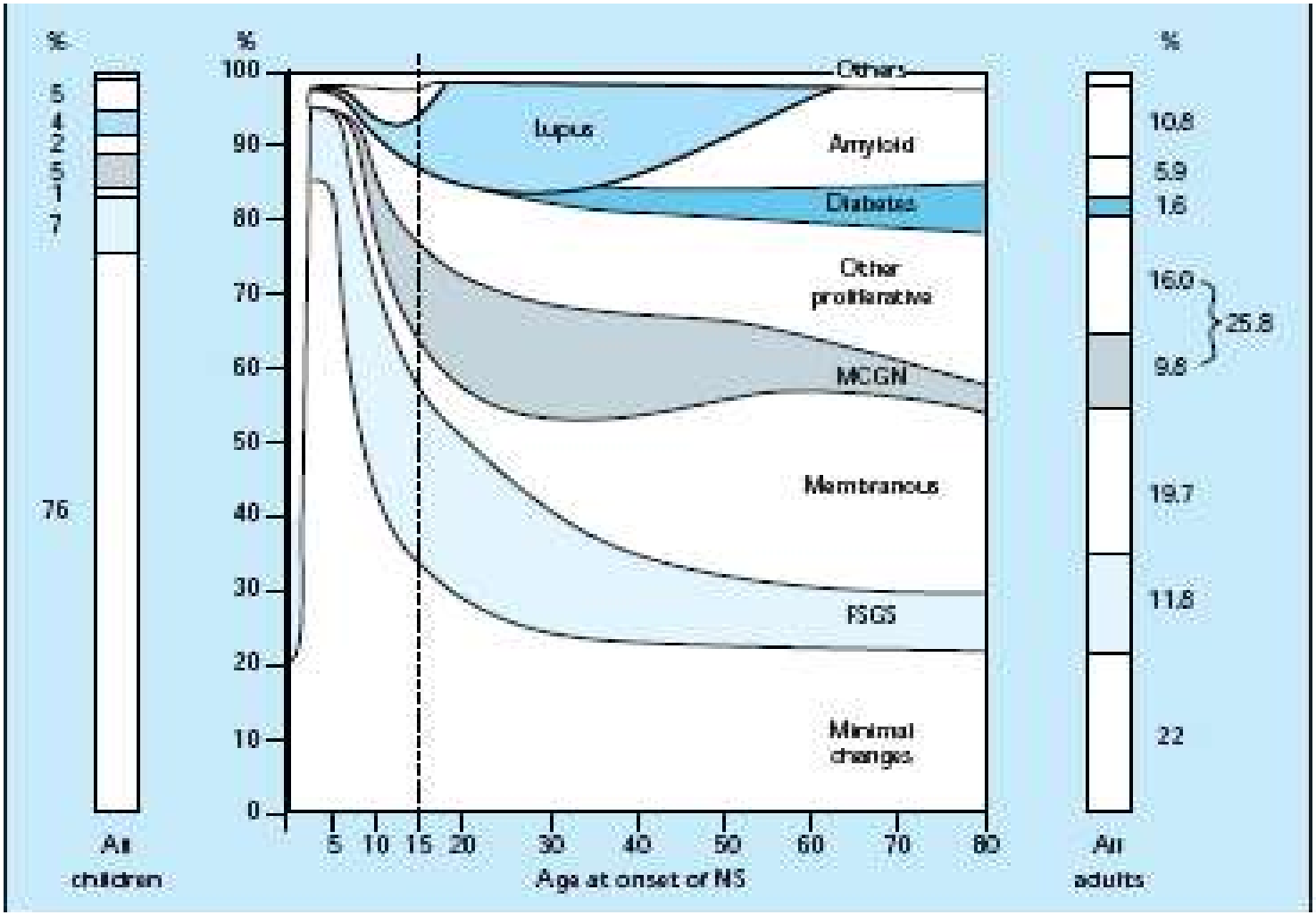


TABLE 1. CLASSIFICATION OF GLOMERULAR DISEASES ACCORDING TO THE PRESENCE OR ABSENCE OF PROLIFERATIVE CHANGES.

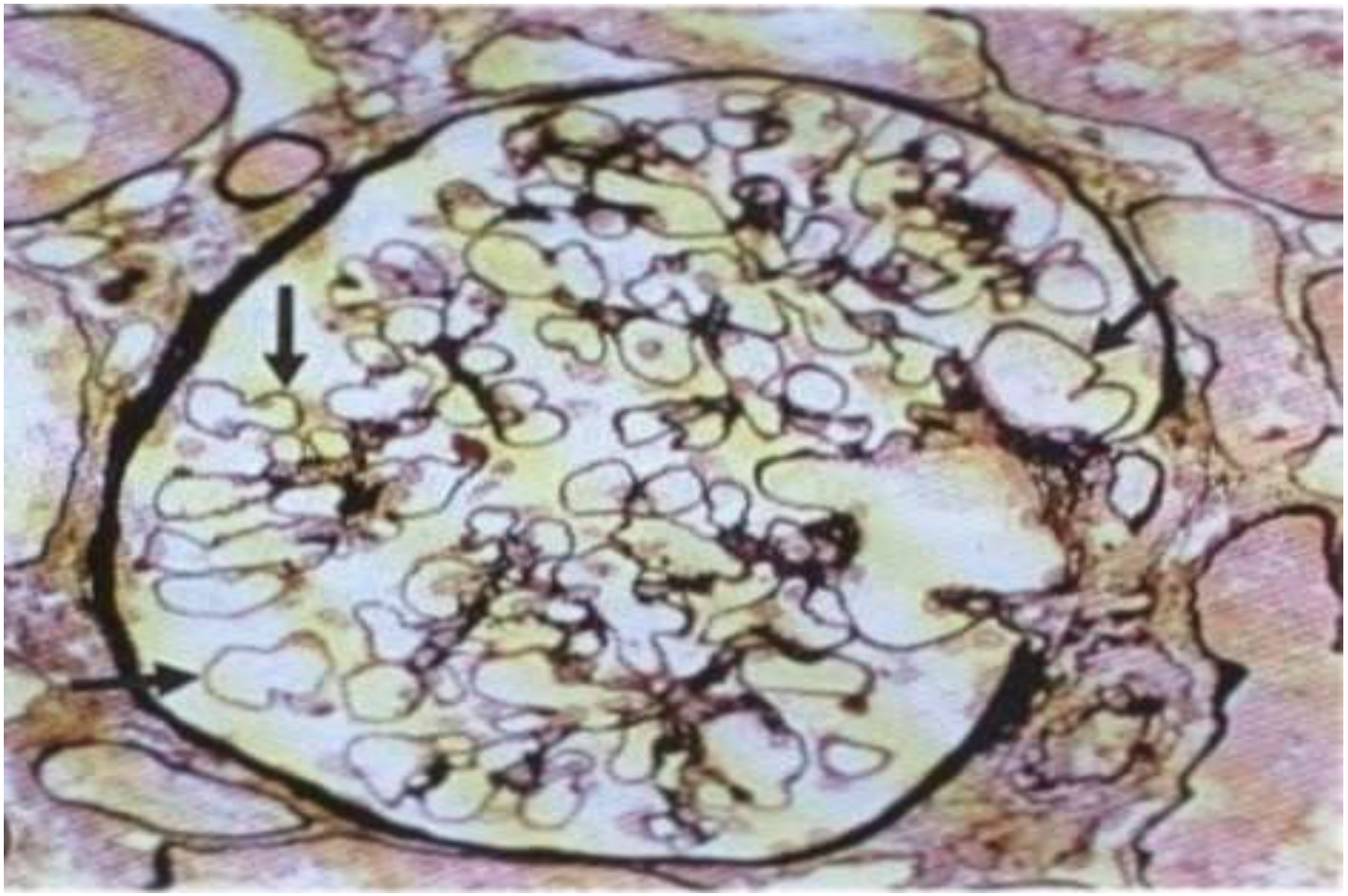
TYPE OF DISORDER	PROLIFERATIVE CHANGES	NO PROLIFERATIVE CHANGES
Primary renal disorder	IgA nephropathy IgM nephropathy Other mesangioproliferative glomerulonephritides Crescentic glomerulonephritis With immune deposits Pauci-immune Membranoproliferative glomerulonephritis	Focal segmental glomerulosclerosis Membranous glomerulopathy Minimal-change disease Thin basement membrane disease
Secondary disorder	Lupus nephritis Postinfectious glomerulonephritis Glomerulonephritis related to hepatitis B or C Systemic vasculitides Wegener's granulomatosis Polyarteritis nodosa Henoch–Schönlein purpura Idiopathic	Diabetic nephropathy Amyloidosis Light-chain nephropathy Human immunodeficiency virus nephropathy Alport's syndrome Drug-induced glomerulopathies

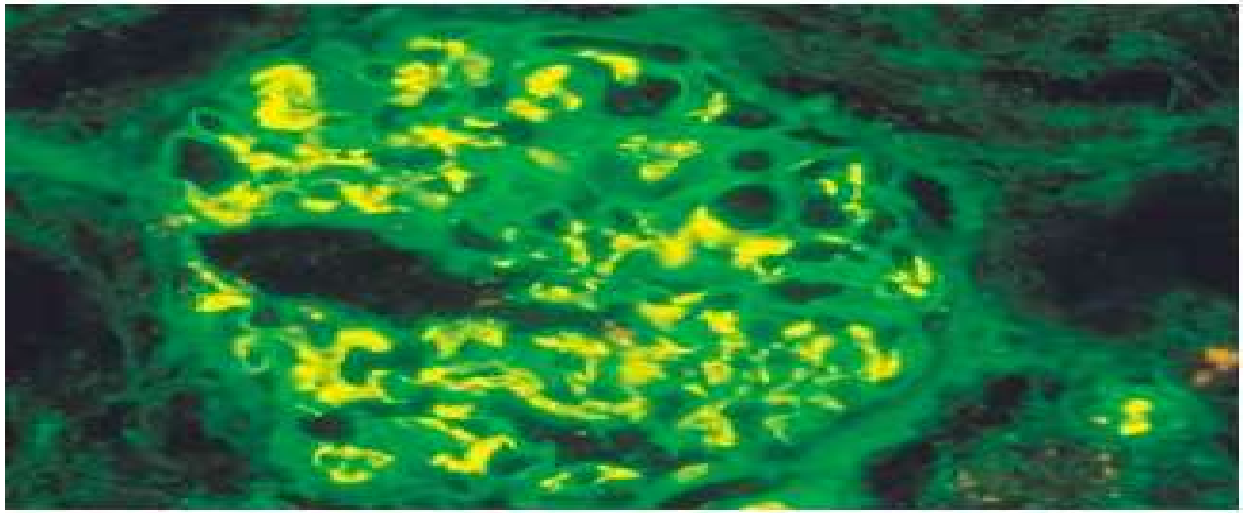
Fréquence des GN en fonction de l'âge



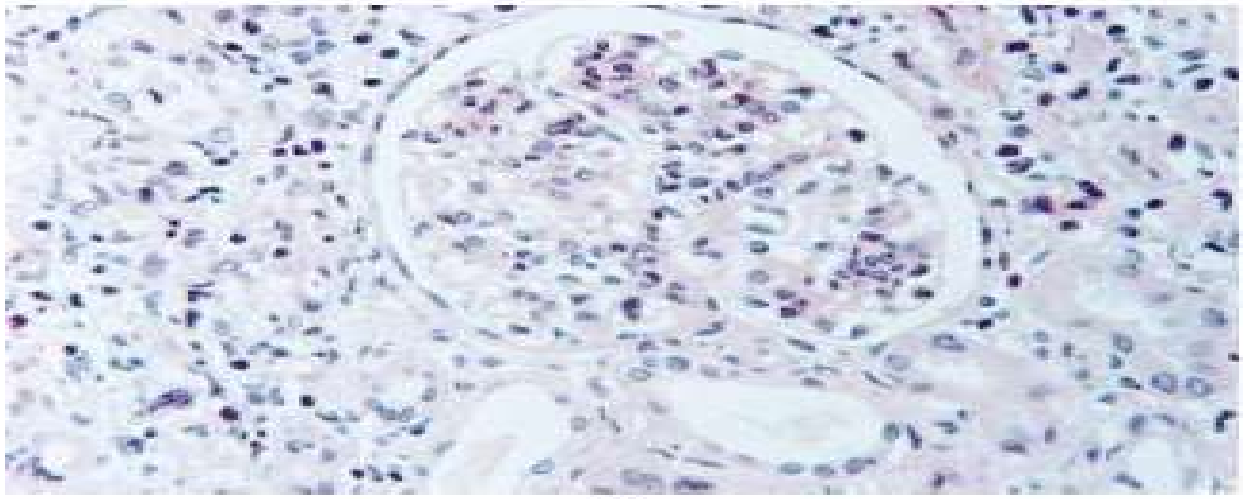
Fréquence des glomérulopathies suivant l'âge en présence d'un syndrome néphrotique.

Type de glomérulopathie	Enfant (%)	Adulte < 60 ans (%)	Adulte > 60 ans (%)
Lésions glomérulaires minimes	76	20	20
Hyalinose segmentaire et focale	8	15	2
Extramembraneuse	7	40	39
Membranoprolifération	4	7	0
Autres	5	18	39



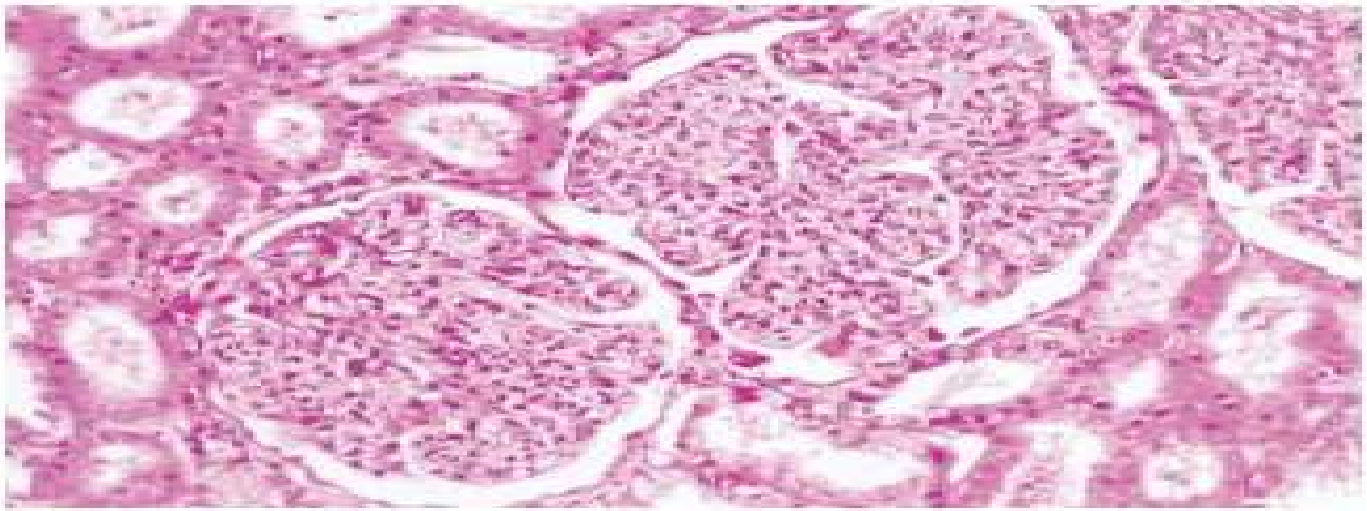


A

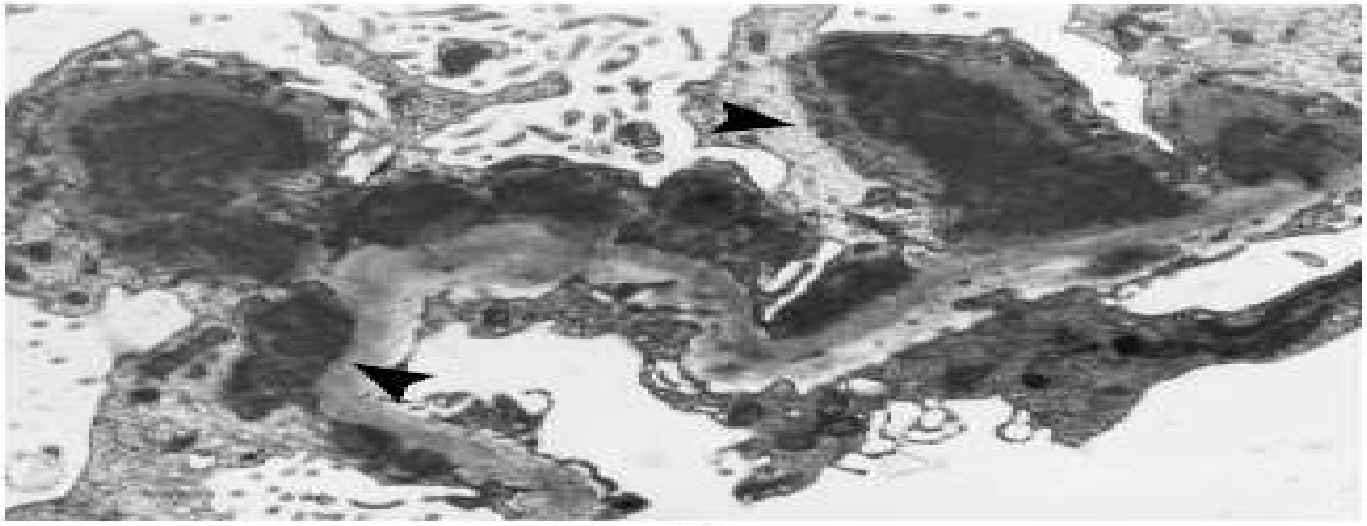


B

Figure 2. IgA Nephropathy.

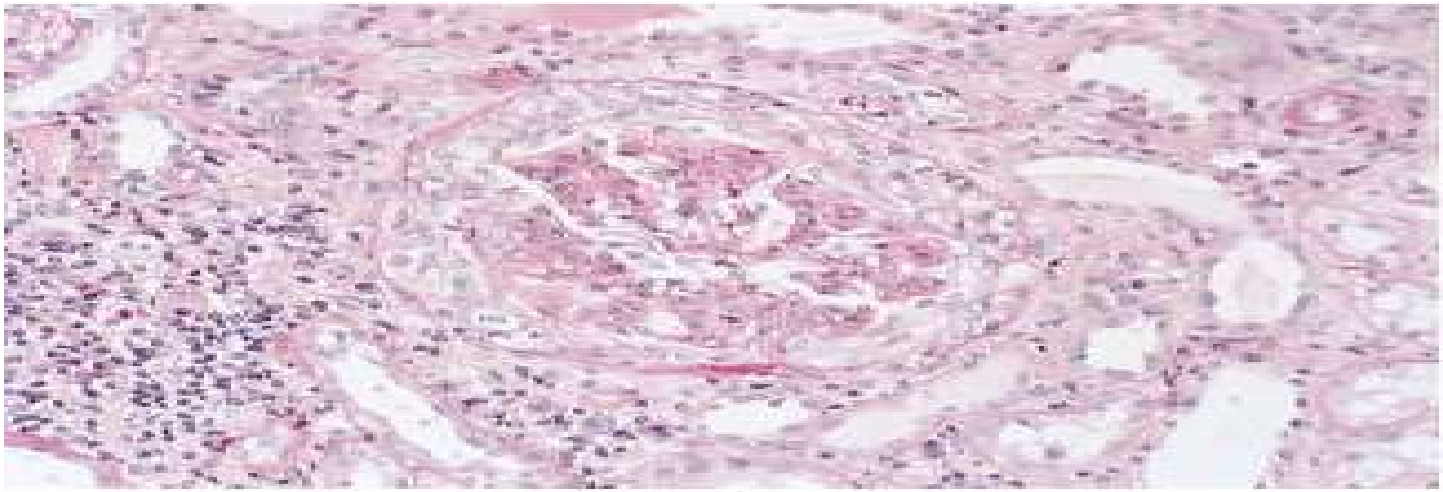


A

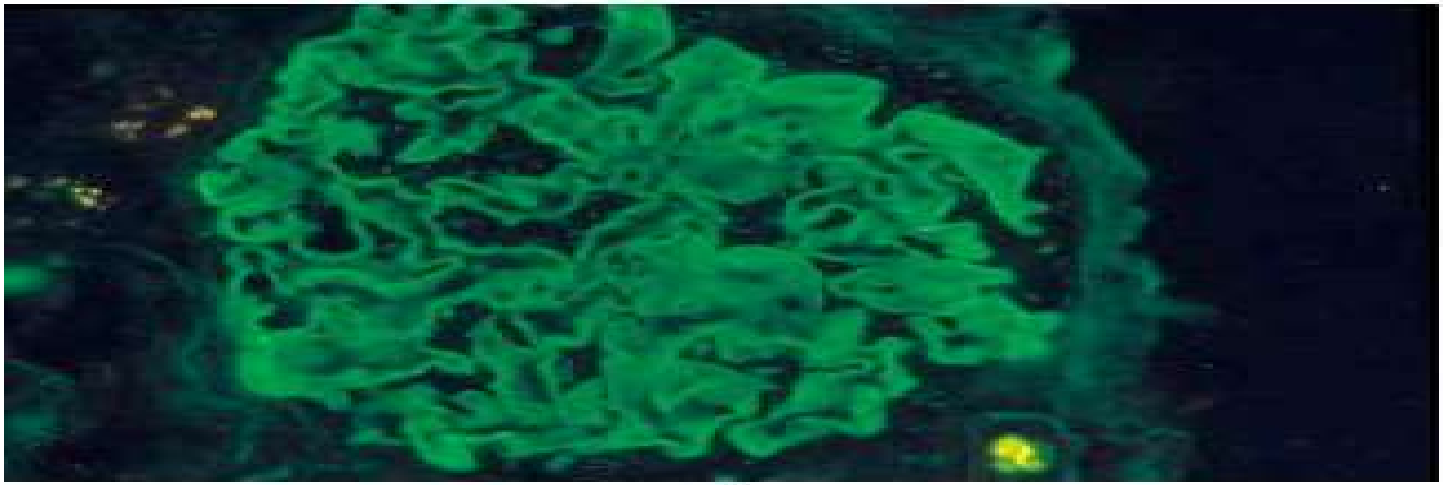


B

Figure 3. Poststreptococcal Glomerulonephritis.

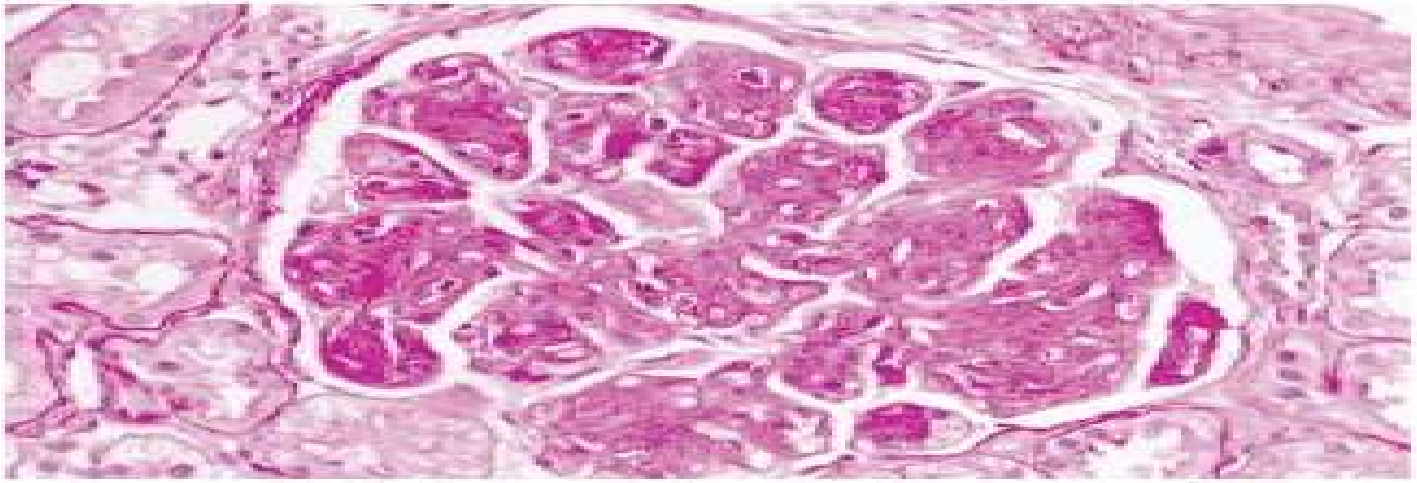


A

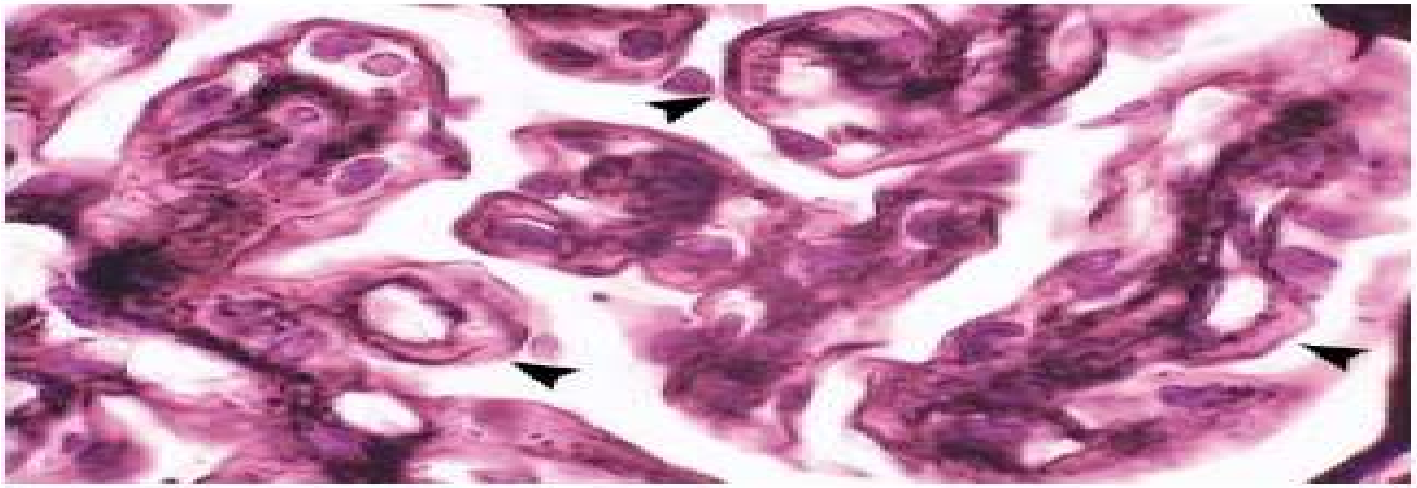


B

Figure 4. Rapidly Progressive Glomerulonephritis.

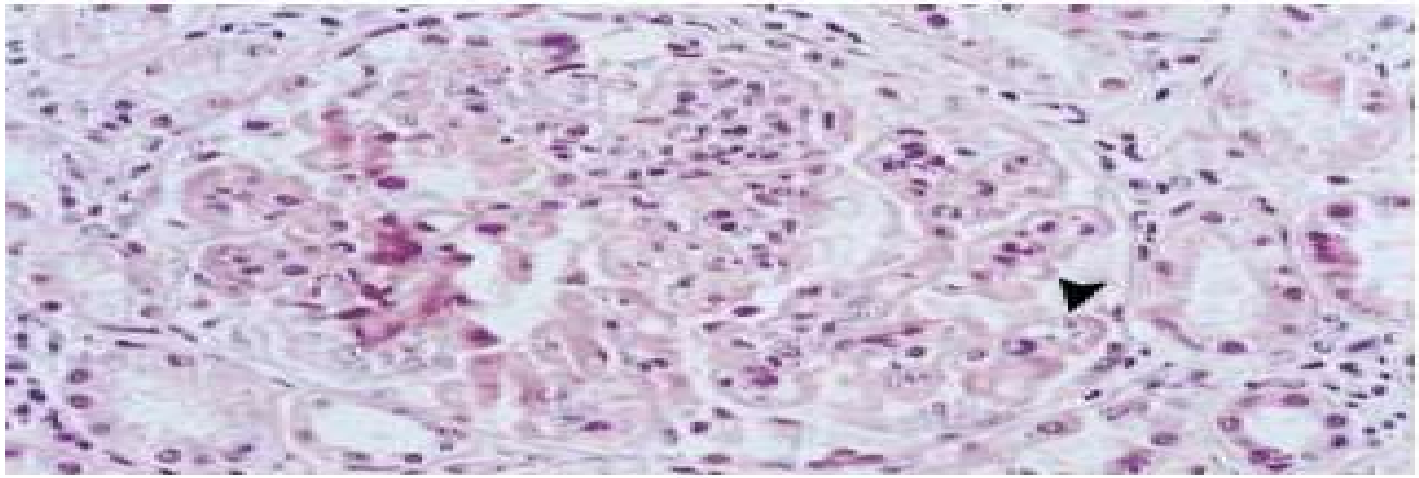


A

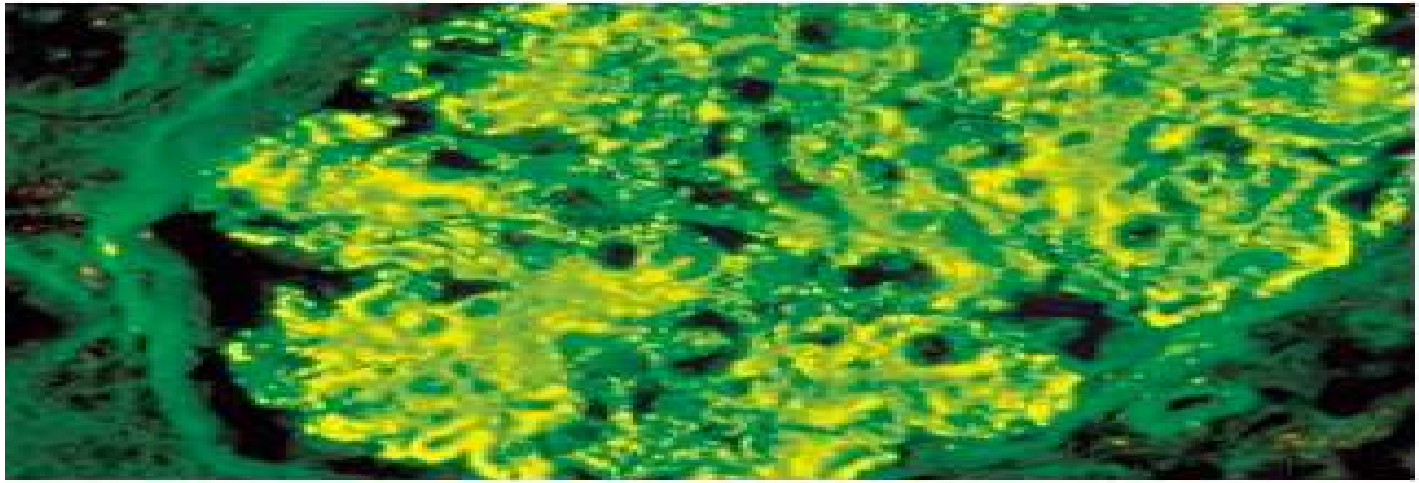


B

Figure 5. Membranoproliferative Glomerulonephritis.



A



B

Figure 6. Lupus Nephritis.

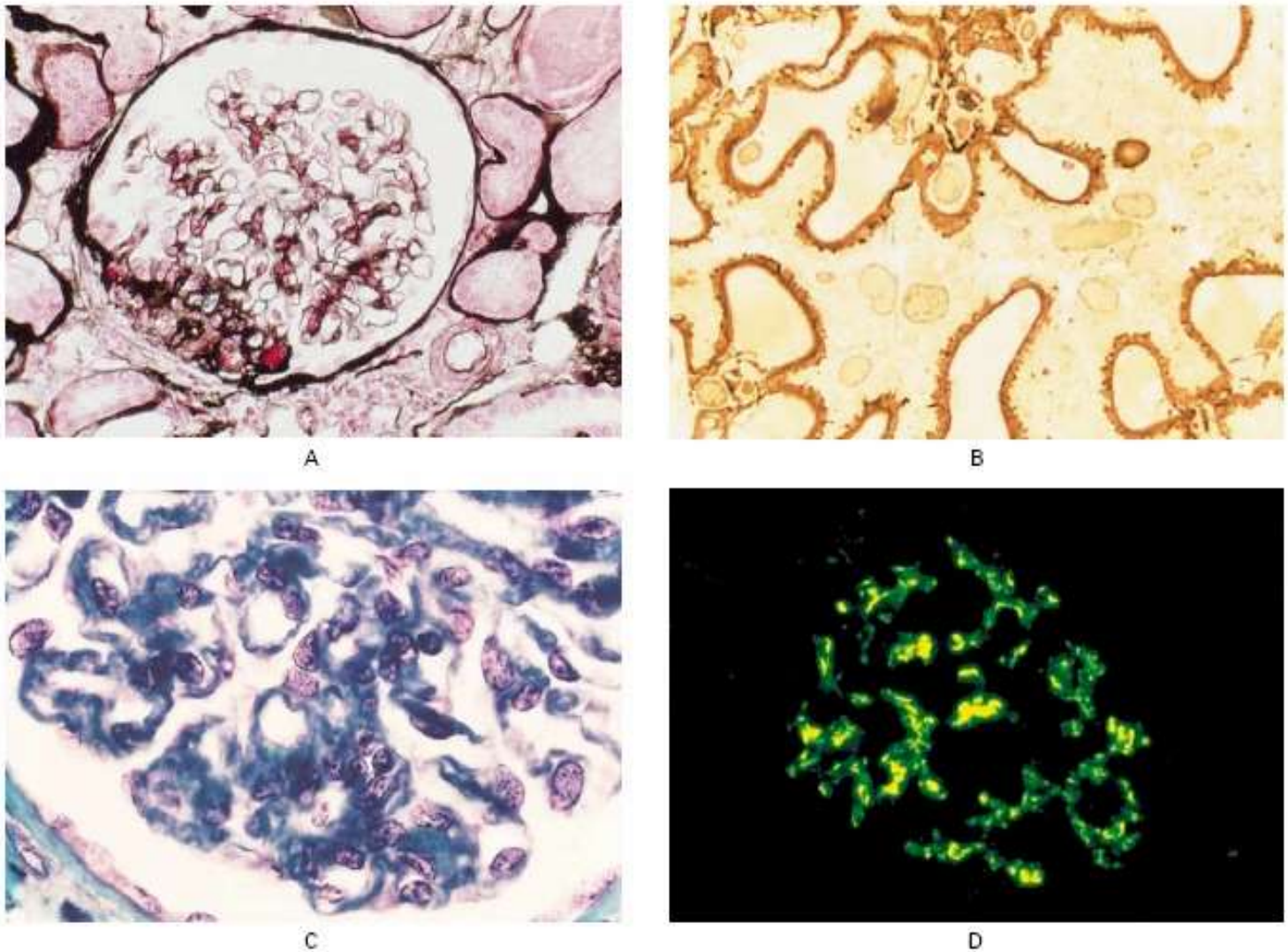


Figure 2. Histopathological Features of Some Primary Glomerular Diseases That Can Cause the Nephrotic Syndrome.

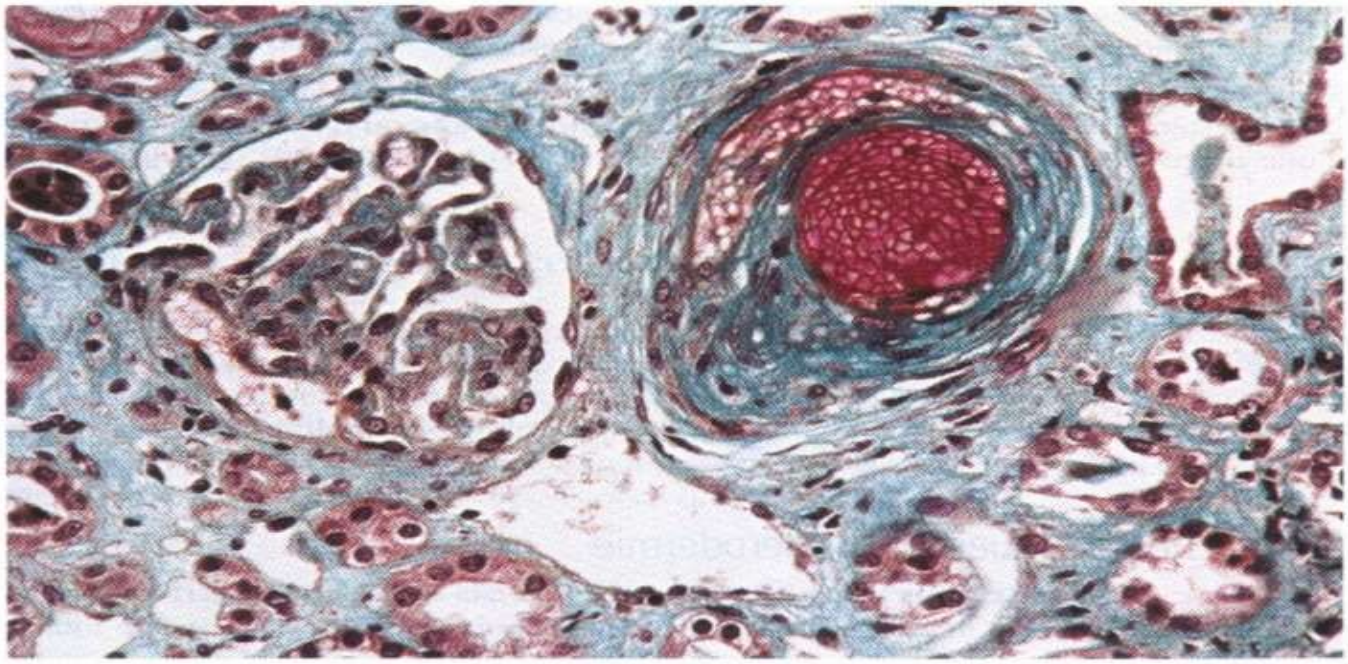


Figure 21-3 Néphroangiosclérose maligne. Ischémie glomérulaire, lésion artériolaire avec présence d'hématies dans la paroi. Trichrome de Masson ; × 200.

Figure 21-5 Sclérodermie. Diminution considérable de la lumière artérielle, avec aspect en bulbe d'oignon. L'ischémie glomérulaire est attestée par la plicature de la membrane basale. Argentation ; × 200.

La Néphrose Lipoïdique

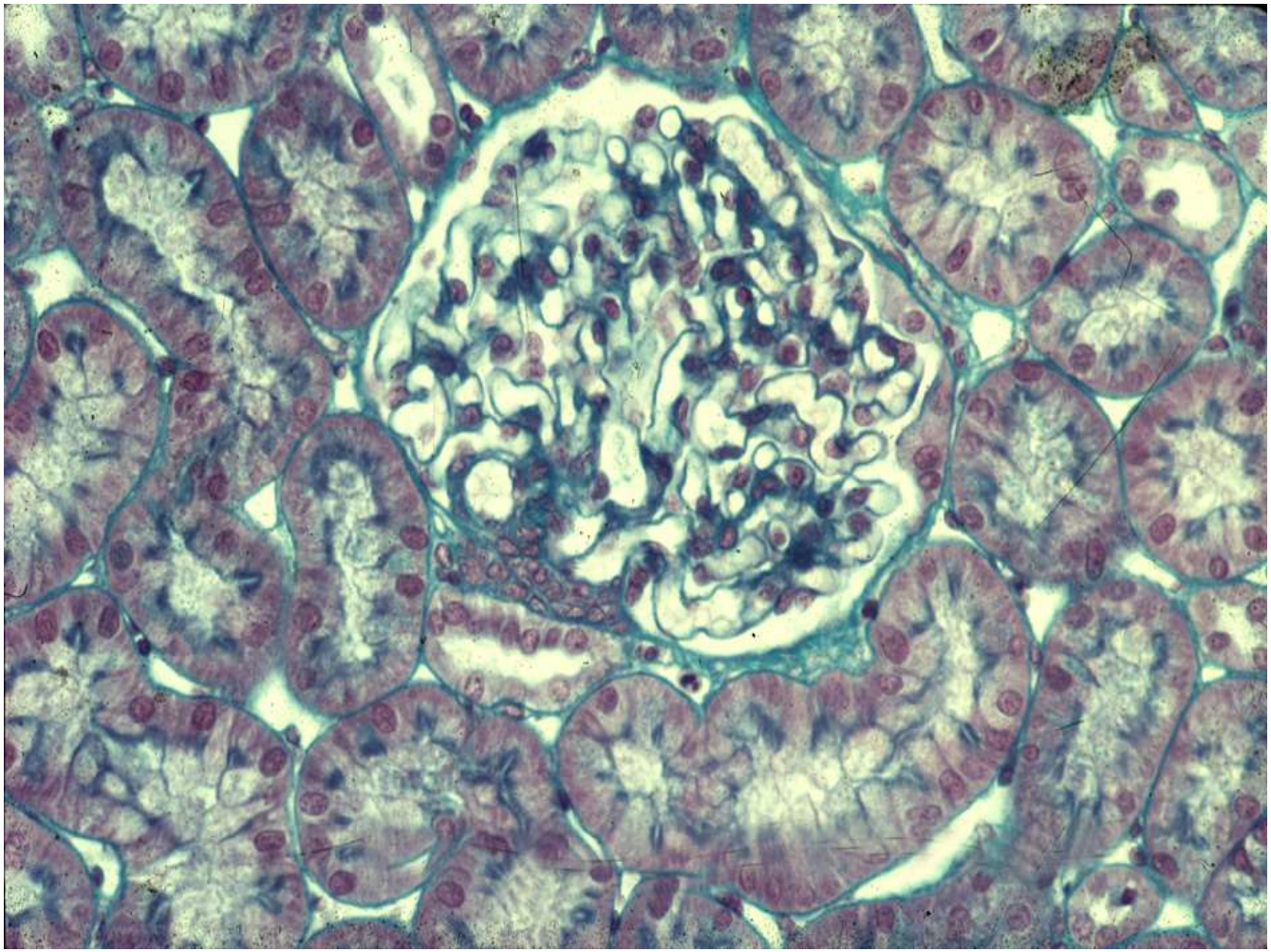
lésion glomérulaire minime

- SN pur cortico-sensible à rechute et à prédominance pédiatrique

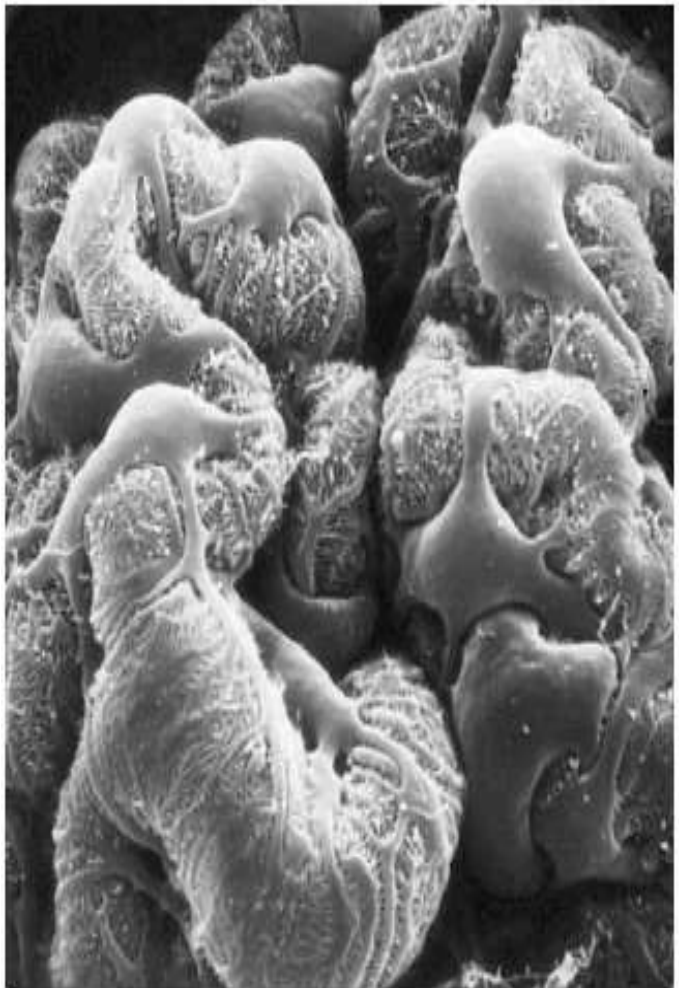
Étiologies de la glomérulopathie à lésions glomérulaires minimes

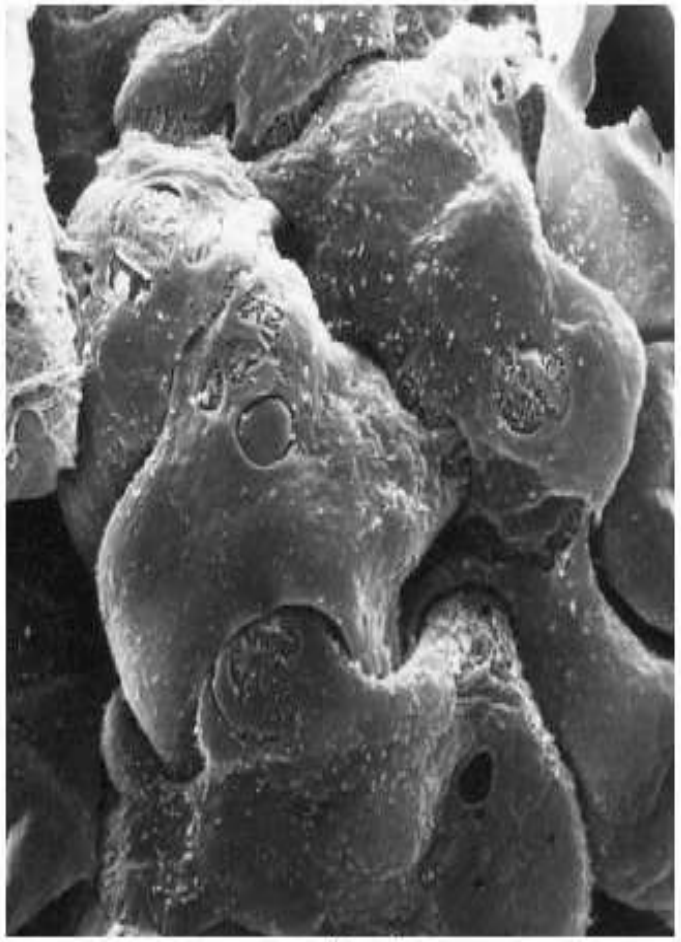
- *Primitive*
- *Allergie*
- *Néoplasies : lymphome, carcinome, sarcome, leucémie lymphoïde, mycosis fungoïde*
- *Médicaments : anti-inflammatoires non stéroïdiens, D-pénicillamine, lithium*

Rein optiquement normal



Effacement de pédicelle en ME





B

Effacement de pédicelle en ME

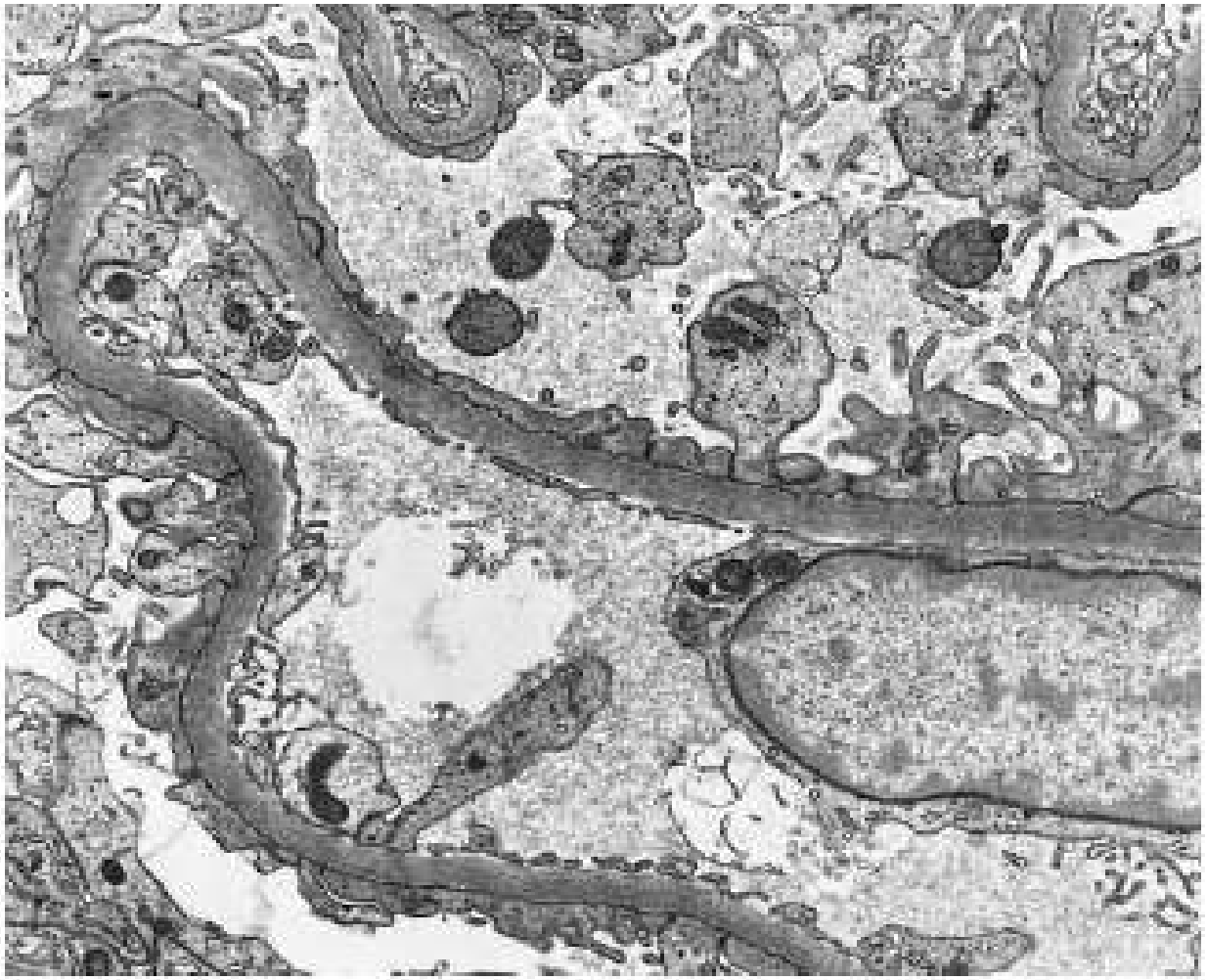


TABLE 2. RARE CAUSES OF THE NEPHROTIC SYNDROME.

Fibrillary glomerulopathy
Several forms of amyloidosis
Light-chain deposit disease
Preeclampsia
Infectious diseases
Bacterial (poststreptococcal glomerulonephritis, infectious endocarditis, syphilis)
Viral (hepatitis B and C, human immunodeficiency virus)*
Protozoal (quartan malaria)
Helminthic (schistosomiasis, filariasis, toxoplasmosis)
Cancer (mostly associated with minimal-change glomerulopathy or membranous glomerulonephritis)
Systemic diseases (mostly systemic lupus erythematosus)
Heredofamilial syndromes (e.g., Alport's syndrome, nail–patella syndrome)
Proved or suspected immune reactions
Drugs (e.g., gold, penicillamine, nonsteroidal antiinflammatory drugs, captopril, interferon alfa)
Environmental antigens (e.g., poison ivy, inhalational antigens, bee sting)
Illicit drugs (e.g., heroin)

TABLE 3. MAJOR FACTORS CONTRIBUTING TO THE HYPERCOAGULABLE STATE IN THE NEPHROTIC SYNDROME.

Low zymogen factors: factor IX, factor XI
Increased procoagulatory cofactors: factor V, factor VIII
Increased fibrinogen levels
Decreased coagulation inhibitors: antithrombin III (but protein C and protein S increased)
Altered fibrinolytic system (α_2-antiplasmin increased, plasminogen decreased)
Increased platelet reactivity
Thrombocytosis
Increased release reaction in vitro (adenosine diphosphate, thrombin, collagen, arachidonic acid, epinephrine)
Increased factor IV and β-thromboglobulin in vivo
Altered endothelial-cell function

La Hyalinose segmentaire et focale

Introduction

- C'est une glomérulonéphrite chronique fréquente.
  - 10 à 15% des SN de l'enfant
  - 20 à 25% des SN idiopathique de l'adulte.
  - sa prévalence est en nette augmentation ces 20 derniers année .

- c'est d'abord une ***lésion histologique non spécifique*** pouvant se voire dans différentes situations pathologiques.

Introduction

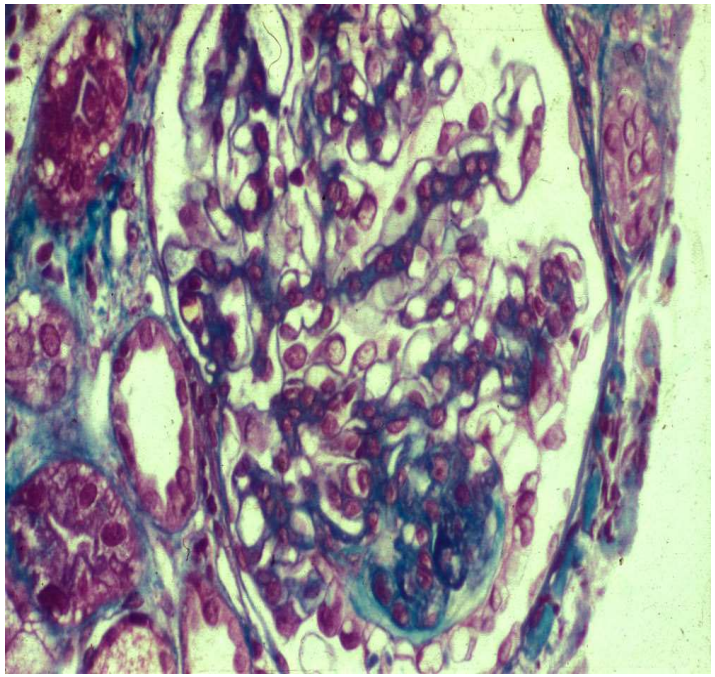
- Le diagnostic repose donc sur ***la biopsie rénale***

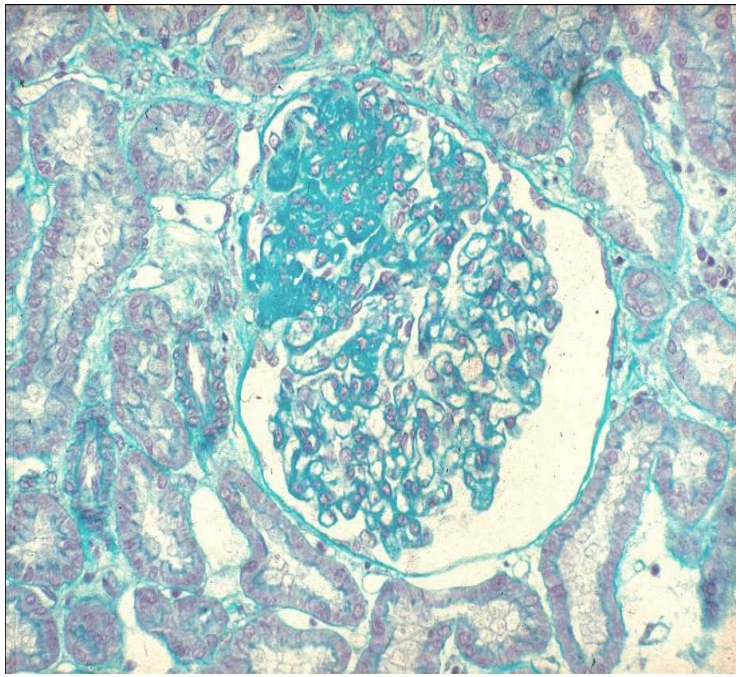
- La distinction entre les formes ***primitives Idiopathiques***, les formes ***familiales*** et les formes ***secondaire*** est importante à faire, car elle permet de prédire la réponse au traitement, le pronostic et la récidive dans le greffon rénal.

Définition

- Altération podocytaire, halo clair sous podocytaire.
- Collapsus des anses capillaires et leur oblitération par des dépôts hyalins ou des cellules spumeuses.
- Adhérence flocculo-capsulaire.
- Sclérose.
- La HSF est une lésion cellulaire conduisant à une lésion cicatricielle.

SN: Hyalinose segmentaire et focale





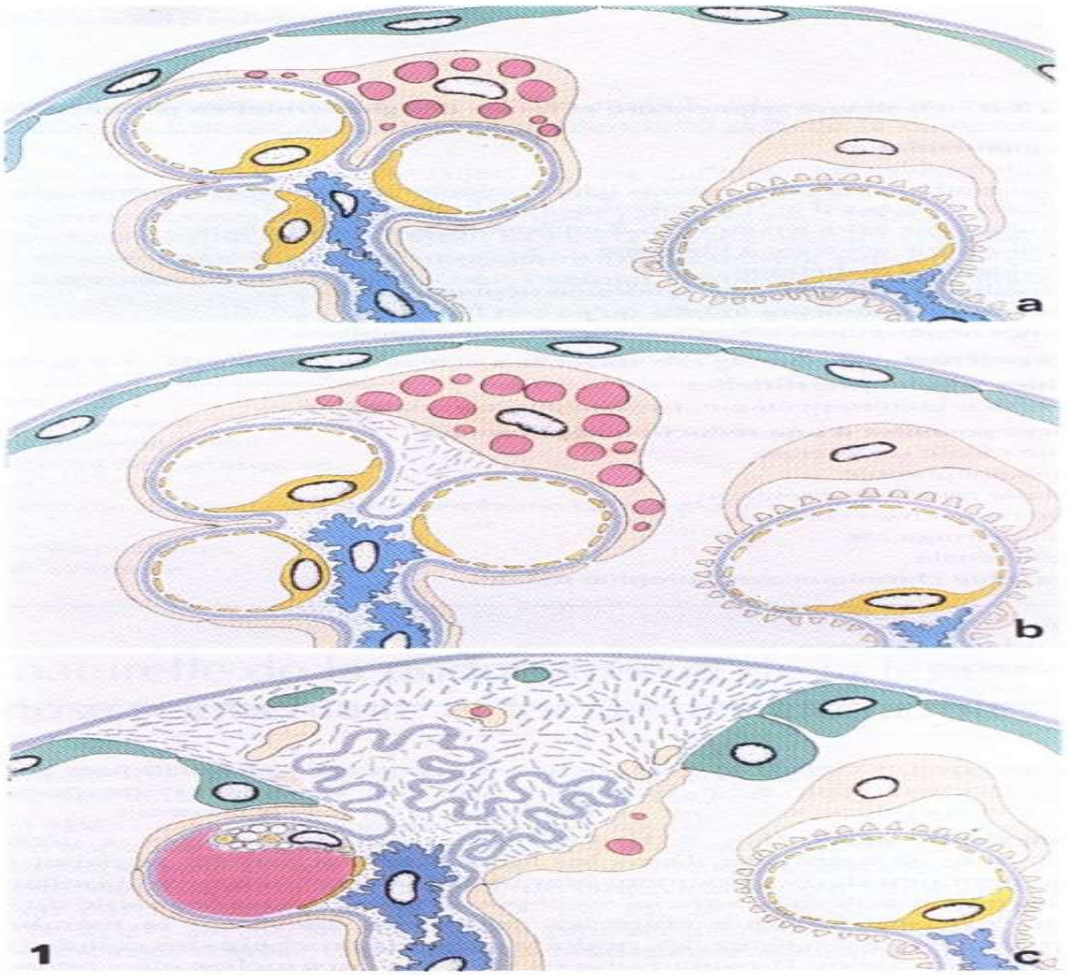
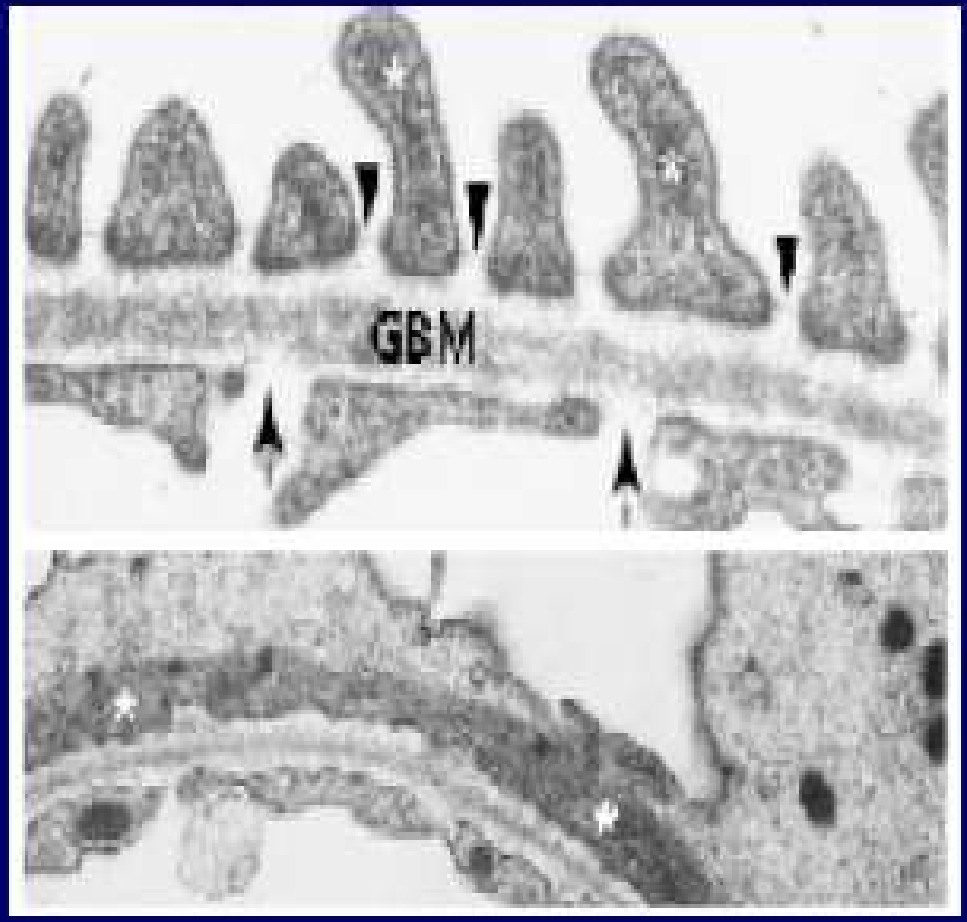


Figure 8-1 Évolution schématique de la podocytose. (a) *Stade 1 :* Un podocyte gonflé, étalé sur la membrane basale glomérulaire (effacement des pédicelles), est riche en vacuoles d'absorption protéique. (b) *Stade 2 :* Le podocyte se détache de la membrane basale glomérulaire avec synthèse d'une matrice formant un halo clair sous podocytaire. (c) *Stade 3 :* Synéchie scléreuse entre la membrane basale glomérulaire et la membrane de la capsule de Bowman dénudées. Les cellules épithéliales pariétales tendent à recouvrir la synéchie scléreuse. Les anses de capillaires sous-jacentes sont affaissées ou contiennent des dépôts hyalins et des cellules spumeuses. Le stade 3 représente la lésion de HSFG constituée et typique.

Ultrastructure Glomérulaire

Normal



Slit membrane

Endothélium fenestré

SN

Effacement des pedicelles

tableaux cliniques et

classifications

HSFG primitive idiopathique

- De pathogénie inconnu, on incrimine cependant une altération du podocyte «***podocytose***», initiée par une altération de sa perméabilité, suivi d'une perte des pédicelles.

- La récidive précoce dans le greffon conforte l'existence d'un ***facteur circulant*** altérant la perméabilité podocytaire.

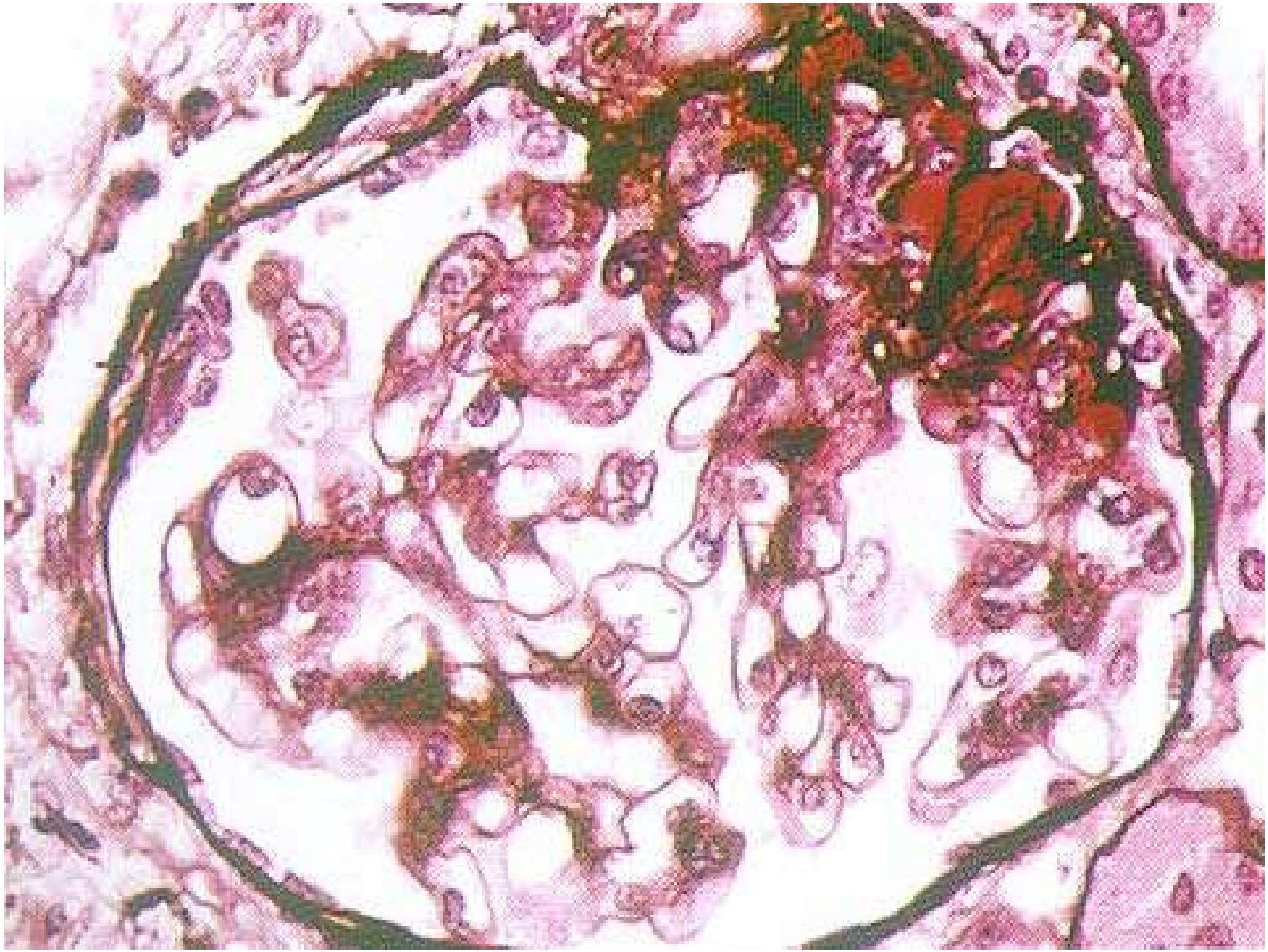
HSFG primitive idiopathique

Clinique:

- se voit à tout âge, plus fréquente chez le sujet noir.
- ***SN*** souvent **impur**, l'hématurie microscopique et durable, l'HTA et l'IRC sont fréquentes.
- la ***cortico-résistance*** est assez fréquente.
- l'évolution est péjorative: IRC progressive chez 25% des enfants et 70% des adultes.
- tendance à récidiver rapidement dans le greffon rénale.

HSFG primitive idiopathique

- Éléments de mauvais pronostic:
  - l'abondance de la protéinurie, notamment un SN .
  - l'existence d'une IR au moment du diagnostic.
  - l'existence d'une fibrose interstitielle.
  - mauvaise réponse aux corticoïdes.



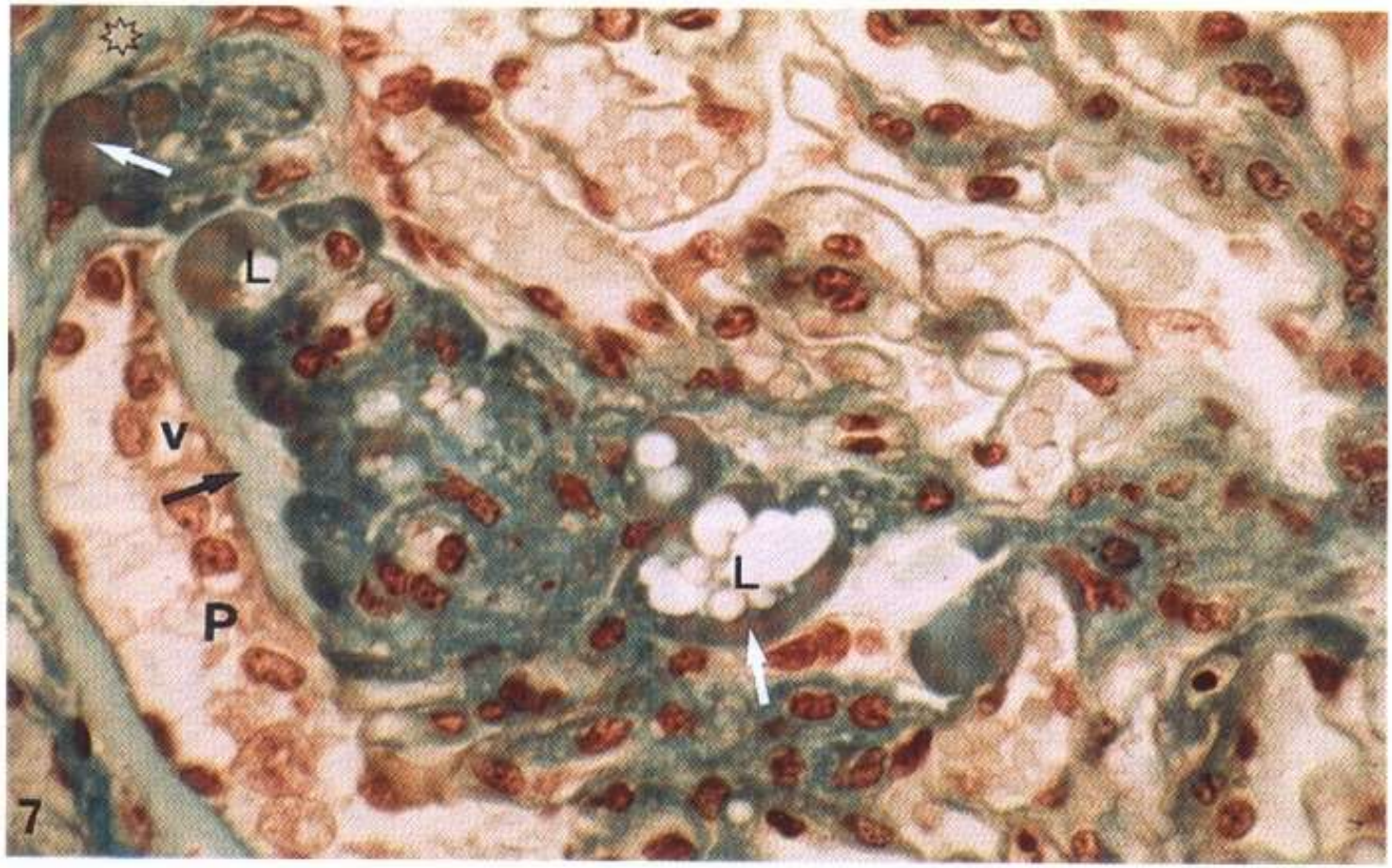


Figure 8-7 Lésion de hyalinose segmentaire et focale chez un patient porteur d'un syndrome néphrotique primitif. Le lobule inférieur est lésé. Les podocytes (P) contenant des vacuoles (V) sont séparés par un halo clair scléreux fait de néomatrice (→ noire). Les anses capillaires sont oblitérées par des dépôts hyalins (→ blanche) et lipidique (L). Synéchie flocculo-capsulaire (☆). Trichrome de Masson ; × 800.

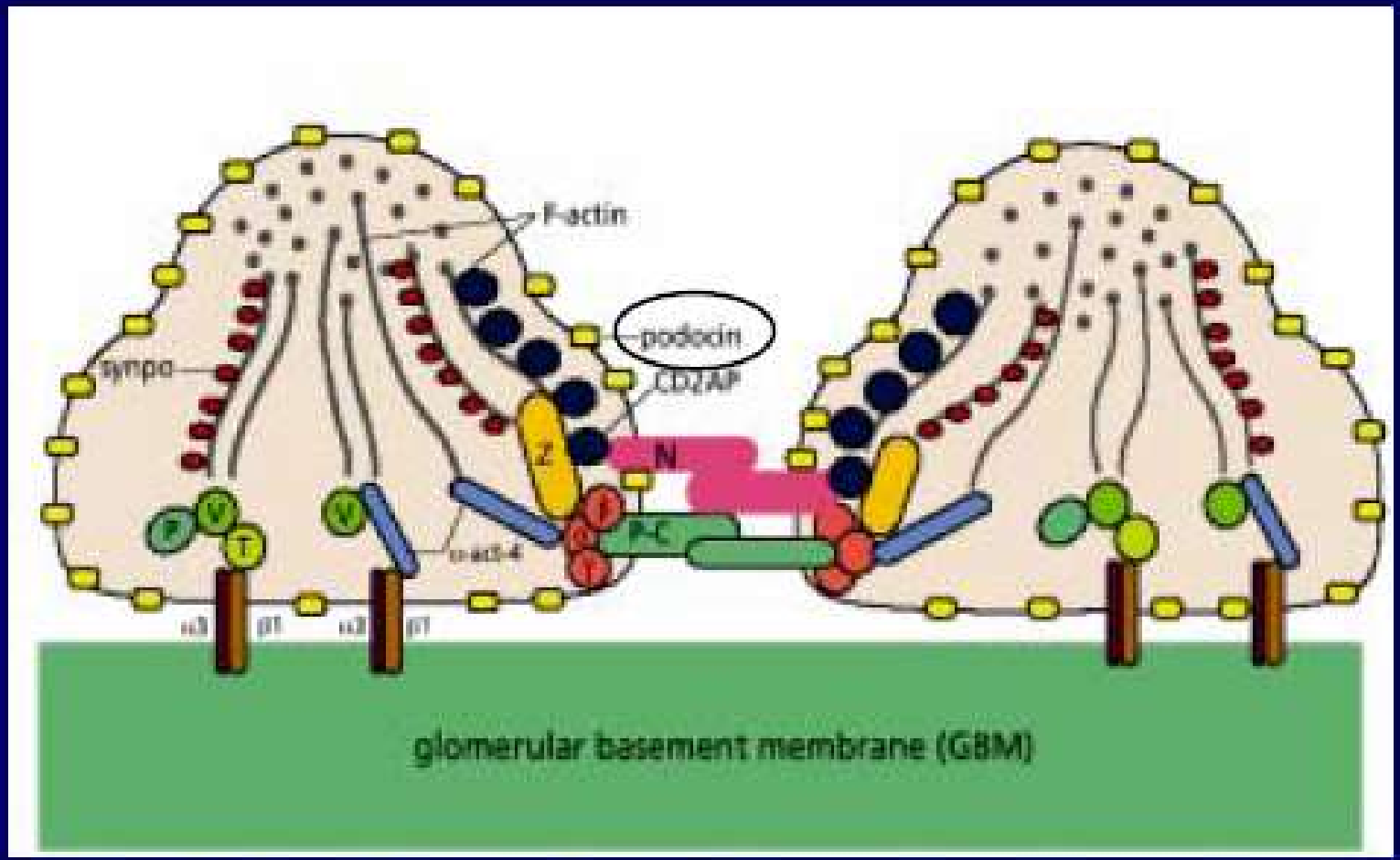
HSFG familiale

- De nombreux cas d'HSF familiales ont permis de localiser des mutations de gènes des protéines de membrane cellulaire des podocytes:

- NPHS1 → la Nephrine → SN Finlandais
- NPHS2 → la Podocine→ SN familial corticoR/AR
- 19q 13 → l'Actinine → SN familial corticoR/ AD

- Elles sont caractérisées par la corticorésistance, l'évolution vers l'IRCT, et la non récidive dans le greffon rénal.

Schéma des Pieds des Podocytes reposant sur la MBG



N = Nephrin; P-C = P selectin; Z = ZO-1

S. Somlo and P. Mundel
Nat Genet, 2000

SN dus à des Mutations de Gènes du Podocyte

Type	Trans-mission	Chromosome Gène	Protéine
SN Finlandais	AR	19, NPHS1	Nephrin
SN congénital Souris	AR	-	CD2AP
SN Familial Corticorésistant	AR	1q25-q31 NPHS2	Podocin
Familial FSGS	AD	19q-13 FSGS 1	actinin-4
Familial FSGS	AD	11q-22-24 FSGS 2	?
Sclérose Mésangiale Diffuse/Drash	AR/ Sporadique	11	WT1/ZF
Frasier	Sporadique	11	WT1/splice
Néphropathie Héréd Thrombopénie, Surdité	AD	MYH9 22	Myosin 2A

Etiologies des HSFG secondaire

- Plusieurs situations pathologiques: elles associent à des degrés diverses.

  - une réduction néphronique,
  - une hypertrophie glomérulaire -
  - une hypertension glomérulaire.

- Clinique
  - PU abondante, SN inconstant.
  - souvent une Hématurie micro, l'HTA et l'IRC sont fréquente.
  - elles sont peu sensibles à la corticothérapie et représente des indications privilégiées des IEC

Etiologies des HSFG secondaire

1/ secondaire à la Réduction Néphronique:

- oligoméganéphronie
- néphropathie de reflux
- agénésie ou dysplasie rénale
- toute néphropathie avec réduction néphronique.

2/ secondaire à la réadaptation glomérulaire:

- Néphropathie diabétique
- obésité
- drépanocytose.
- collagénose type 1
- pré-éclampsie sévère

Etiologies des HSFG secondaire

3/ secondaire aux néphropathie héréditaires

4/ néphropathie associée au HIV.

5/ néphropathie associée à l'Héroïne.

Classification des glomérulopathies primitives selon leur nature histologique non proliférative ou proliférative.

Glomérulopathies non prolifératives	Glomérulopathies prolifératives
Lésions glomérulaires minimes	Endocapillaire
Hyalinose segmentaire et focale	À dépôts mésangiaux d'immunoglobuline A
Extramembraneuse	Membranoprolifératives
	Extracapillaire

Étiologies des glomérulopathies secondaires selon leur médiation immunologique ou non immunologique.

Immunologique	*Non immunologique*
Lupus érythémateux disséminé	*Diabète*
Goujerot-Sjögren	*Amylose*
Vascularites	
Sarcoïdose	
Purpura rhymatoïde	
Maladies infectieuses	
Affections malignes médicamenteuses	
Goodpasture	

Étiologies des glomérulopathies extramembraneuses

GEM

- *Primitive*
- *Néoplasies*
- *Lupus érythémateux disséminé, Goujerot-Sjögren, connectivite mixte, dermatite herpétiforme, thyroïdite auto-immune*
- *Sarcoïdose*
- *Infectieuses : hépatite B, hépatite C, syphilis, bilharziose, paludisme, filariose, lèpre*
- *Médicaments : captopril, anti-inflammatoires non stéroïdiens, sel d'or, D-pénicillamine*

Étiologies des glomérulopathies membranoprolifératives

GNMP

- *Primitive*
- *Infectieuses : hépatites B et C, endocardite, infection de shunt atrioventriculaire, abcès viscéral, paludisme, bilharziose, lèpre, mycoplasme, tuberculose*
- *Gammapathies monoclonales : glomérulopathie fibrillaire, immunotactoïde, syndrome de Randall*
- *Microangiopathies chroniques ou aiguës en voie de récupération : syndrome des antiphospholipides, syndrome hémolytique et urémique (en phase de guérison), néphropathie radique, drépanocytose*
- *Cryoglobulinémie*
- *Lupus érythémateux disséminé, Goujerot-Sjögren*

Classification des glomérulopathies extracapillaires

GNEC

Glomérulopathie extracapillaire à dépôts linéaires d'immunoglobuline
- *Goodpasture*

Glomérulopathie extracapillaire avec dépôts granuleux immuns
- *maladies systémiques à complexes immuns : lupus, Goujerot-Sjögren, cryoglobuline, purpura rhymatoïde*
- *secondairement à une glomérulopathie préexistante : maladie de Berger, GEM*
- *infectieuses*
- *néoplasies*

Glomérulopathies extracapillaires pauci-immunes
- *glomérulopathie isolée à croissants*
- *Wegener*
- *polyangéite microscopique*
- *périartérite noueuse*
- *plus rares : Horton, Takayasu, polychondrite, Behçet*

Classification des glomérulopathies lupiques selon l'Organisation mondiale de la santé

GNL

Classe I	*rein normal*
Classe II	*glomérulopathie mésangiale : dépôts de C3 et d'IgG en immunofluorescence* • *a : ± hypertrophie mésangiale* • *b : prolifération mésangiale légère à modérée*
Classe III	*glomérulopathie segmentaire et focale : prolifération extracapillaire segmentaire et présente dans moins de 50 % des glomérules*
Classe IV	*glomérulopathie extracapillaire diffuse : prolifération extracapillaire dans plus de 50 % des glomérules*
Classe V	*glomérulopathie extramembraneuse* • *a : sans prolifération dite GEM pure* • *b : prolifération mésangiale légère à modérée* • *c : prolifération extracapillaire segmentaire* • *d : prolifération extracapillaire diffuse*
Classe VI	*glomérulosclérose*

Classification des vascularites selon le consensus de Chapel Hill.

I Atteinte des petits vaisseaux
• *Polyangéite microscopique* • *Cryoglobulinémie mixte (type II) essentielle* • *Wegener* • *Churg-Strauss* • *Vascularite leucocytoclasique*
II Atteinte des vaisseaux de moyen calibre
• *Périartérite noueuse* • *Kawasaki*
III Atteinte des gros vaisseaux
• *Horton (artérite temporale à cellules géantes)* • *Takayasu*

Armes thérapeutiques

➢ **Corticoïdes:**

- base de l'arsenal thérapeutique.

- 1mg/Kg/j chez l'adulte, la corticorésistance n'est déclarée qu'après 2 à 4 mois de traitement à dose totale.

➢ **Immunosuppresseurs:**

- Agents alkylants: cyclophosphamide, chloraminophène.
- Anticalcineurines: cyclosporine A, tacrolimus
- Antimétaboliques: Azathioprine, Mycophénolate mofétil
- Ac anti CD20 (marqueurs des plasmocytes)
- Ac anti fraction complément: anti C5